Hoffmann | Rockstroh

HIV 2022/2023

www.hivbuch.de

Mit einem ›Klick‹ gelangen Sie zum Inhaltsverzeichnis

Medizin Fokus Verlag

HIV 2022/2023 wird unterstützt von
Gilead Sciences
Janssen-Cilag
MSD
ViiV Healthcare

Mit Texten und Abbildungen von

Georg Behrens – Hannover
Dirk Berzow – Hamburg
Jan Boergel – Hamm
Christoph Boesecke – Bonn
Patrick Braun – Aachen
Christian Eggers – Linz
Stefan Esser – Essen
Gerd Fätkenheuer – Köln
Sarah Fischer – Ahlen
Henning Gruell – Köln
Gunar Günther – Bern
Annette Haberl – Frankfurt
Georg Haerter – Ulm
Thomas Harrer – Erlangen
Marcus Hentrich – München
Christian Herzmann – Bad Segeberg
Andreas Hintz – Hamburg
Christian Hoffmann – Hamburg
Heinz-August Horst – Kiel
Martin Hower – Dortmund
A. Rainer Jordan – Köln
Florian Klein – Köln
Christoph Königs – Frankfurt
Tim Niehues – Krefeld
Christian Noah – Hamburg
Sebastian Noe – München
Christian Perro – Hamburg
Anke Reitter – Zürich
Ansgar Rieke – Koblenz
Jürgen K. Rockstroh – Bonn
Thorsten Rosenkranz – Hamburg
Bernhard Schaaf – Dortmund
Guido Schäfer – Hamburg
Philipp Schommers – Köln
Christoph D. Spinner – München
Thomas Splettstößer – Berlin
Hendrik Streeck – Bonn
Tim Umland – Hamburg
Markus Unnewehr – Hamm
Kathrin van Bremen – Bonn
Martin Viehweger – Berlin
Kathrin van Bremen – Bonn
Mechthild Vocks-Hauck – Berlin
Eva Wolf – München

HIV 2022/2023

www.hivbuch.de

Herausgegeben von

Christian Hoffmann

und

Jürgen K. Rockstroh

Medizin Fokus Verlag

Prof. Dr. med. Christian Hoffmann
Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH)
ICH Stadtmitte
Glockengiesserwall 1
20095 Hamburg
Tel.: 040 2800 4200
www.ich-hamburg.de
email: hoffmann@ich-hamburg.de

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh
Immunologische Ambulanz
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Wichtiger Hinweis für die Leser:
Hinweise zu Dosierung und Applikationsform wurden nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt überprüft. Es kann jedoch weder die Redaktion noch der Medizin Fokus-Verlag eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Jede Leserin, jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen – insbesondere auch hinsichtlich möglicher Kontraindikationen – gegenüber den Angaben in diesem Buch abweicht. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Für Hinweise und Änderungsvorschläge zu unseren eigenen Angaben sind wir dankbar. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.
Das Werk ist als Ganzes und in Teilen urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Weiterverarbeitung in elektronischen Systemen ist den engen Grenzen des Urheberrechts entsprechend unzulässig und strafrechtlich verfolgbar.

Die Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie belief sich 2020–2022 auf jeweils 3.333 Euro jährlich durch Gilead Sciences und Janssen-Cilag, sowie je 2.500 Euro durch ViiV Healthcare und MSD. Es wurde kein Einfluss auf Inhalte des Buches genommen. Keine Person aus der Pharmazeutischen Industrie war an der Produktion dieses Buches beteiligt.

© 2022 by Hoffmann & Rockstroh
Medizin Fokus Verlag
Zöllnerstraße 17, 22761 Hamburg
Printed in Germany
ISBN-13: 978-3-941727-28-1

Gestaltung und Produktion: SchrödersAgentur Berlin | www.schroedersagentur.de
Grafik: Tobias Emskoetter, Hamburg

Vorwort zur 2022/2023er Auflage

An dem Ziel dieses Buches hat sich nichts geändert: Ein lesbares Buch zur HIV-Infektion zu machen, mit dem Ärztinnen und Ärzte konkret und praktisch arbeiten können. Ein Buch, das auf umständlichen, pseudowissenschaftlichen Slang verzichtet. Das trotz (bedingungsloser) Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie unabhängig bleibt und über eine Webseite frei verfügbar und abrufbar ist.
Gut zwei Jahre nach der letzten Ausgabe wurde ein neues Buch dringend notwendig. Es ist viel passiert. Nicht nur COVID-19 (ein eigenes Kapitel) und Affenpocken (Mpox, längerer Abschnitt) sind hinzugekommen, auch neue Medikamente. Auf mehrfachen Wunsch wurde ein Kapitel für parenterale und andere Applikationswege der ART geschaffen, ebenso ein Kapitel zu Rheumatologie und zu Trans*Medizin. Alle Kapitel wurden komplett überarbeitet, einige neue Autorinnen und Autoren konnten für dieses Projekt gewonnen werden. Auch die Sprache wurde geändert: das generische Maskulinum wurde abgeschafft. Wir sind uns bewusst, dass auch die jetzige Regelung noch nicht optimal ist, aber wir arbeiten daran.
Neue Auflagen sind auch in Zukunft geplant. Das Copyright für alle Sprachen außer deutsch und englisch wird weiterhin freigegeben. Aktualisierungen und mögliche Korrekturen werden unter der Website www.hivbuch.de veröffentlicht.
Wir freuen uns auf die Zukunft.

Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh
Hamburg, Bonn – im November 2022

Danksagung

Wir möchten uns herzlich bedanken bei allen, die uns wichtige Anregungen, Kommentare und Korrekturen zukommen ließen. Dank auch an die beteiligten Firmen, ohne deren bedingungslose und uneingeschränkte Unterstützung die Produktion dieses Werks (s.o.) so nicht möglich wäre. Christian Hoffmann (CH) und Jürgen Rockstroh (JR) bedanken sich außerdem für klinische Bilder bei:

PD Dr. med. Christian Eggers, Linz	(CE)
Prof. Dr. med. Stefan Esser, Essen	(SE)
Dr. med. Stefan Fenske, Hamburg	(SF)
Dr. med. Christoph Gerigk, Hamburg	(CG)
Dr. med. Georg Haerter, Ulm	(GH)
Stefan Hansen, Hamburg	(SH)
Dr. med. Johannes Jongen, Kiel	(JJ)
Prof. Dr. med. dent. A. Rainer Jordan, Köln	(RJ)
Prof. Dr. med. Christoph Lange, Borstel	(CL)
Prof. Dr. med. Marc Oette, Köln	(MO)
Dr. med. Carl-Knud Schewe, Hamburg	(KS)
Dr. med. Michael Sabranski, Hamburg	(MS)
Dr. med. Guido Schäfer, Hamburg	(GS)
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg	(HJS)
Dr. med. Jan Thoden, Freiburg	(JT)

Bildernachweis Seite 722

Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen dieser Ausgabe

Prof. Dr. med. Georg Behrens
Abteilung Klinische Immunologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel.: 0511-532-5713

Dr. med. Dirk Berzow
Schäferkampsallee 56-58
20357 Hamburg
Tel.: 040 404711
dirkberzow@praxis-eimsbuettel.de

PD Dr. med. Jan Börgel
Kardio/Nephrologie, Intensivmedizin
St. Barbara-Klinik Hamm GmbH
Am Heessener Wald 1
59073 Hamm
Tel.: 02381-681 0
Jboergel@barbaraklinik.de

PD Dr. med. Christoph Boesecke
Medizinische Klinik I, Uni Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228-287-16558
christoph.boesecke@ukb.uni-bonn.de

Patrick Braun, Dipl. Biol.
PZB Aachen, Blondelstr. 9
52062 Aachen
Tel.: 0241-470970
pab@pzb.de

Univ.-Doz. Dr. med. Christian Eggers
Neurologie, MCIII
Kepler Universitätsklinikum
Krankenhausstr. 9
4021 Linz | Österreich
Tel.: +43 57680-83 -73019
Christian.Eggers@kepleruniklinikum.at

Prof. Dr. med. Stefan Esser
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel.: 0201-723-3878 (Fax: -3845)
stefan.esser@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer
Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln

Sarah Fischer, Apothekerin
medicalORDER®pharma
Krankenhausapotheke St. Franziskus
Hospital GmbH, Münster
Kruppstr. 37
59227 Ahlen
Tel.: 02382-9686 343
sarah.fischer@medicalorder.de

Dr. med. Henning Gruell
Institut für Virologie, Uniklinik Köln
Fürst-Pückler-Str. 56
50935 Köln
Tel.: 0221-478 85801
henning.gruell@uk-koeln.de

PD Dr. med. Gunar Günther
Klinik für Pneumologie
Inselspital Bern
Freiburgstr. 8
3010 Bern | Schweiz

Dr. med. Annette Haberl
Klinikum der JW Goethe Universität
HIVCENTER
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main
Tel.: 069-6301-7680
annette.haberl@hivcenter.de

Dr. med. Georg Härter
MVZ Medicover Ulm
Münsterplatz 6
89073 Ulm
Tel.: 0731-14063-0 (Fax: -110)
georg.haerter@medicover.de

Prof. Dr. med. Thomas Harrer
Institut für Klinische Immunologie
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: 09131-854-3004
Thomas.Harrer@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich
Innere Medizin III – Hämatologie und Onkologie, Rotkreuzklinikum München
Rotkreuzplatz 8
80634 München
Tel.: 089-1303-0
marcus.hentrich@swmbrk.de

PD Dr. med. Christian Herzmann
Kreis Segeberg
Infektionsschutz
Hamburger Str. 30
23795 Bad Segeberg
christian.herzmann@segeberg.de

Andreas Hintz, Apotheker
Alexander Apotheke
Steindamm 81
20099 Hamburg
Tel.: 040-28009922
team@alexapo.de

Prof. Dr. med. Heinz-August Horst
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Innere Medizin II
Arnold-Heller-Str. 3, Haus L
24105 Kiel
Tel.: 0431-5000
h.horst@med2.uni-kiel.de

Martin Hower
Medizinische Klinik Nord
Klinikum Dortmund, ID-Ambulanz
Beuerhausstr. 26
44137 Dortmund
Tel.: 0231-95320 700 (Fax: -702)
martin.hower@klinikumdo.de

Prof. Dr. med. dent. A. Rainer Jordan
Wissenschaftlicher Direktor
Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ)
Universitätsstr. 73
50931 Köln
Tel.: 0221-4001-146
r.jordan@idz-koeln.de

Prof. Dr. med. Florian Klein
Institut für Virologie
Uniklinik Köln
Fürst-Pückler-Str. 56
50935 Köln
Tel.: 0221-478 85801

Dr. med. Christoph Königs
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Immundefektambulanz am Klinikum
der J.W. Goethe Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main
Tel.: 069-6301 83030
ckoenigs@zki.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Tim Niehues
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
Tel.: 02151-322301 (Fax: -322334)
tim.niehues@klinikum-krefeld.de

Dr. med. Christian Noah
Labor Lademannbogen
Lademannbogen 61-63
22339 Hamburg
Tel.: 040-53805-706 (Fax: -879)
Christian.Noah@labor-lademannbogen.de

PD Dr. med. Sebastian Noe
MVZ München am Goetheplatz
Waltherstr. 32
80337 München
Tel.: 089-5503941
sno@mvz-mag.de

Dr. med. Christian Perro
Eppendorfer Landstr. 37
20249 Hamburg
Tel.: 040-464554

PD Dr. med. Anke Reitter
Spital Zollikerberg
Trichtenhauserstr. 20
8125 Zollikerberg (Zürich) | Schweiz

Dr. med. Ansgar Rieke
Klinikum Kemperhof Koblenz
II. Med. Klinik
Immunologische Ambulanz
Koblenzer Str. 115-155
56065 Koblenz
Tel.: 0261-499-2691 (Fax: -2690)
ansgar.rieke@gemeinschaftsklinikum.de

Dr. med. Thorsten Rosenkranz
Neurologische Abteilung
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg
Tel.: 040-181885 2241 (Fax: -2971)
T.Rosenkranz@t-online.de

PD Dr. med. Bernhard Schaaf
Medizinische Klinik (Pneumologie/
Infektiologie)
Klinikum Dortmund GmbH
Münsterstr. 240
44145 Dortmund
Tel.: 0231-95318-100 (Fax: -199)
bernhard.schaaf@klinikumdo.de

Dr. med. Guido Schäfer
Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg (ICH Grindel)
Grindelallee 35
20146 Hamburg
Tel.: 040-41 32 42-0
schaefer@ich-hamburg.de

Dr. med. Philipp Schommers
Institut für Virologie
Uniklinik Köln
Fürst-Pückler-Str. 56
50935 Köln
Tel.: 0221-478 85801

PD Dr. med. Christoph D. Spinner
Klinikum rechts der Isar
der TU München
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Infektiologische Ambulanz
Ismaninger Str. 22
81675 München
Tel.: 089-4140-0
christoph.spinner@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. Hendrik Streeck
Institut für Virologie
Universitätsklinikum Bonn (AöR)
Venusberg-Campus 1, Gebäude 63
53127 Bonn
hstreeck@uni-bonn.de

Tim Umland, Apotheker
Alexander Apotheke
Steindamm 81
20099 Hamburg
Tel.: 040-28009922
team@alexapo.de

Dr. med. Markus Unnewehr
Klinik für Pneumologie, Infektiologie,
Schlafmedizin, Allergologie
St. Barbara-Klinik Hamm GmbH
Am Heessener Wald 1
59073 Hamm
Tel.: 02381-681 0
munnewehr@barbaraklinik.de

Dr. med. Kathrin van Bremen
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228-287 16558
Kathrin.vanBremen@ukbonn.de

Dr. med. Martin Viehweger
Dr. Martin Viehweger
ViRo Praxis im Schillerkiez
Okerstr. 11
12049 Berlin
mv@viropraxis.de

Dr. med. Mechthild Vocks-Hauck
KIK Berlin
Kuratorium für Immunschwäche bei
Kindern
Friedbergstr. 29
14057 Berlin
Tel. und Fax: 030-3247421
kik@bln.de

Dr. phil. (HTA) Eva Wolf
MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
80335 München
Tel.: 089-558 70 30
Fax: 089-550 39 41
eva.wolf@mucresearch.de

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 2022/23er Auflage V
Danksagung V
Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen dieser Ausgabe VI
Abkürzungen XV

TEIL 1 Grundlagen

1. Einleitung 2
Die HIV-Epidemie 2
Übertragungswege 4
Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion 6
Stadieneinteilung der HIV-Infektion 9
Epidemiologie 10
Zusammenfassung 11

2. Der HIV-Test 14
Grundlagen der Diagnostik 14
Diagnostik bei beruflicher Exposition 19
Meldepflicht 19
Hinweise für die Praxis 20

3. Pathophysiologie der HIV-Infektion 22

4. Die akute HIV-1-Infektion 34

TEIL 2 Antiretrovirale Therapie (ART)

5. ART 2022/2023 44
5.1. Historie 44
5.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht 47
5.3. ART 2024+: Hinterm Horizont geht's weiter 100
5.4. Therapieziele 129
5.5. Wann mit ART anfangen? 155
5.6. Die richtige Primärtherapie 168
5.7. Umgang mit Nebenwirkungen 195
5.8. Vereinfachung, Deeskalation 212
5.9. Virologisches Therapieversagen 222
5.10. Salvage-Therapie 228
5.11. Therapiepausen 239
5.12. Monitoring der ART 248

6. Resistenzen und Tropismus 260
Methoden der Resistenzbestimmung 261
Interpretation genotypischer Resistenzprofile 271
Zusammenfassung 283

TEIL 3 AIDS

7. Opportunistische Infektionen (OI) ... 296
Pneumocystis-Pneumonie (PCP) ... 298
Zerebrale Toxoplasmose ... 305
CMV-Retinitis ... 309
Candidosen ... 313
Tuberkulose ... 316
Atypische Mykobakteriose (MAC) ... 328
Herpes simplex ... 331
Herpes zoster ... 334
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ... 336
Bakterielle Pneumonien ... 340
Kryptosporidien ... 343
Kryptokokken ... 345
Salmonellen-Septikämie ... 349
Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) ... 350
Wasting-Syndrom ... 355
Seltene opportunistische Infektionen (OI) ... 357

8. Kaposi-Sarkom ... 367

9. Maligne Lymphome ... 375
Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ... 376
Primäre ZNS-Lymphome ... 385
Hodgkin-Lymphom (HL) ... 387
Multizentrischer Morbus Castleman (MCD) ... 389

10. Nicht-AIDS-definierende Malignome ... 395
Analkarzinom ... 397
Hodentumore ... 400
Bronchialkarzinome (BC) ... 401

TEIL 4 Andere Infektionen

11. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen ... 406
HIV und HCV-Koinfektion ... 406
HIV und HBV-Koinfektion ... 413

12. HIV und COVID-19 ... 419

13. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen ... 425
Epidemiologie ... 425
Syphilis (Lues) ... 428
Gonorrhoe (Tripper) ... 433
Chlamydien, Lymphogranuloma venereum (LGV) ... 435
Genitoanale Mycoplasmen ... 438
Ulcus molle (Weicher Schanker) ... 439
Granuloma inguinale (Donovanosis, Granuloma venereum) ... 440
Condylomata acuminata (Feigwarzen) ... 441
Shigellen ... 447
Affenpocken (Mpox) ... 451

14. Impfungen 455
Praktisches Vorgehen 455
Impfungen im Einzelnen (ausgewählte Impfungen) 456

15. HIV und Reisen 464
Spezielle Risiken 468

16. Die HIV-2-Infektion 474
Antiretrovirale Therapie der HIV-2-Infektion 476

TEIL 5 Frauen und Kinder

17. HIV und Frauen 486

18. HIV und Gynäkologie 490
Gynäkologische Vorsorge 490
Zyklus und Menopause 493
Weitere Infektionen 494

19. Schwangerschaft und HIV 498
ART vor und während der Schwangerschaft 498
HIV-Medikamente in der Schwangerschaft 502
Risiko einer perinatalen HIV-Infektion 505
Behandlung des Neugeborenen 508

20. Antiretrovirale Therapie bei Kindern 515
Therapievoraussetzungen und praktisches Vorgehen 519

TEIL 6 Organe · Interdisziplinäre Medizin

21. Checkliste: HIV-Erstdiagnose 530
Laboruntersuchungen 531
Weitere Untersuchungen 532

22. HIV und Lungen- und Herzerkrankungen 533
Lungenerkrankungen 533
Anamnese 534
Pulmonale Komplikationen und Komorbidität 535
Herzerkrankungen 538

23. HIV und Niere 541
Klinik und Diagnose einer Nephropathie 541
Routinetests auf Nierenschäden 543
HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN) 543
Andere Glomerulonephritiden bei HIV 544
Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis 545
Medikamentös-toxische Nierenschäden 546
Nierenfunktion und PrEP 550
Dosierung von ART bei Niereninsuffizienz 551
OIs und Niereninsuffizienz 553

24. Organtransplantation bei HIV-Infektion 558

25. HIV-assoziierte Thrombozytopenie 562

26. HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen 567

27. HIV und Orale Medizin 577

28. HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) und HIV-assoziierte Myelopathie 585
HAND 585
HIV-Myelopathie 591

29. Neuromuskuläre Erkrankungen 595
Polyneuropathien und Polyradikulitiden 595
Myopathien 602

30. HIV und psychiatrische Erkrankungen 605
Depressionen und andere affektive Störungen 605
Psychotische Erkrankungen 608
Suchterkrankungen 609
Persönlichkeitsstörungen 611
Rechtliche Aspekte und psychiatrische Notfälle 611

31. HIV und Rheumatologie 613
Prävalenz 613
Besonderheiten 613

32. Sexualität 618
Sexuelle Dysfunktion des Mannes 618
Chemsex 622
Trans*Medizin 628

TEIL 7 Prävention

33. Prävention der HIV-Infektion 636

34. Präventive HIV-1-Impfung: Aktueller Stand 649

35. Postexpositionsprophylaxe (PEP) 657

TEIL 8 Medikamente

36. Antiretrovirale und wichtige Medikamente 664
3TC (Lamivudin) 664
Abacavir 664
Aciclovir 665
Amphotericin B 666
Atazanavir 666
Atovaquon 667
Atripla® 667
Azithromycin 668

AZT (Zidovudin) 668
Bictegravir 669
Cabotegravir 669
Cidofovir 670
Clarithromycin 671
Clindamycin 671
Cobicistat 671
Combivir® 672
Cotrimoxazol 672
Dapson 673
Darunavir 673
Daunorubicin (liposomal) 674
Delstrigo® 675
Descovy® 675
Dolutegravir 676
Doravirin 676
Dovato® 677
Doxorubicin (liposomal) 677
Efavirenz 678
Elvitegravir 678
Emtricitabin (FTC) 679
Epclusa® 680
Ethambutol 680
Etravirin 681
Eviplera® (USA: Complera®) 681
Fluconazol 682
Fosamprenavir 682
Foscarnet 683
Fostemsavir 683
Ganciclovir 684
Genvoya® 684
Harvoni® 685
Ibalizumab 685
Interferon alpha 2a/2b 686
Isoniazid 686
Itraconazol 687
Juluca® 687
Kivexa® (USA: Epzicom®) 688
Lenacapavir 688
Lopinavir 689
Maraviroc 689
Maviret® 690
Nelfinavir 690
Nevirapin 691
Odefsey® 691
Pentamidin 692
Pyrimethamin 692
Raltegravir 693
Rekambys® 693
Ribavirin 694
Rifabutin 695
Rifampicin 695

Rilpivirin ... 696
Ritonavir ... 697
Saquinavir ... 697
Sofosbuvir ... 698
Stribild® ... 699
Sulfadiazin ... 699
Symtuza® ... 700
T-20 (Enfuvirtide) ... 700
Tenofovir-DF (TDF) und Tenofovir-AF (TAF) ... 701
Tipranavir ... 702
Triumeq® ... 702
Trizivir® ... 703
Truvada® ... 703
Valganciclovir ... 703
Vosevi® ... 704
Zepatier® ... 705

37. Medikamenten-Interaktionen ... 706
Kombinationen ART + ART ... 707
ART + Begleitmedikationen ... 707
Gastrointestinal wirksame Substanzen ... 707
Antiarrhythmika ... 707
Antibiotika/Tuberkulostatika ... 708
Antidepressiva ... 709
Antidiabetika (orale) ... 709
Antihelminthika ... 709
Antihistaminika ... 710
Antikoagulanzien/Thrombozytenaggregationshemmer ... 710
Antikonvulsiva ... 710
Antimykotika ... 711
Calciumantagonisten (CCB) ... 711
Immunsuppressiva/Zytostatika ... 712
Kontrazeptiva ... 712
Malaria-/Protozoen-Therapie ... 713
Phosphodiesterase Typ 5-Inhibitoren ... 713
Statine/Lipidsenker ... 713
Substitution ... 714
Virustatika/Antivirale Substanzen ... 714
Sonstige ... 715

38. Besondere Applikationswege der ART ... 716

Bildtafeln ... 721

Stichwortverzeichnis ... 741

Abkürzungen

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AIN	anale intraepitheliale Neoplasie
ART	antiretrovirale Therapie
AUC	Area under the curve
BAL	bronchoalevoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalievirus
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CT	Computertomographie
CTL	Zytotoxische T-Zellen
DD	Differentialdiagnose
DEXA	dual energy x-ray absorptiometry
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erektile Dysfunktion
EKAF	Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EMEA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
FDA	Food and Drug Administration (US-Arzneimittelzulassungsbehörde)
FDC	follikulär dendritische Zellen
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HAND	HIV-associated neurocognitive disorder HLA human leukocyte antigen
HbsAG	Hepatitis B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HDL	high-density lipoprotein
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Humanes Immunschwäche Virus
HPgV	Humanes Pegivirus
HSR	Hypersensitivitätsreaktion
HSV	Herpes simplex virus
HPV	Humane Papillomviren
IC50	50 % inhibitory concentration
IE	Internationale Einheiten
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome (Immunrekonstitutionssyndrom)
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura

ITT-Analyse	Intention-to-treat-Analyse
KHK	Koronare Herzerkrankung
KS	Kaposi-Sarkom
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low-density lipoprotein
LGV	Lymphogranuloma venereum
LLV	Low Level Virämie
LIP	lymphoide interstitielle Pneumonie
LTNP	Long-Term-Non-Progressor
MAC	Mycobacterium avium complex
MCD	Multizentrischer Morbus Castleman
MDR	multi-drug resistant (Multi-Drug-Resistenz)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Men who have sex with men
NASBA	Nukleinsäure-Sequenz-basierte Amplifikation
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
OHL	Orale Haarleukoplakie
OI	Opportunistische Infektionen
PBMC	Periphere mononukleare Blutzellen
PCP	Pneumocystis-Pneumonie
PCR	Polymerase chain reaction
PEL	Primary effusion lymphoma
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PI	Proteaseinhibitor
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNP	Periphere Polyneuropathie
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
PZNSL	primäres ZNS-Lymphom
RNA	Ribonukleinsäure
SD	sexuelle Dysfunktion
SIV	simian immunodeficiency virus
STD	sexually transmitted diseases
STR	Single Tablet Regimen
TAM	Thymidinanaloga-Mutationen
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TSH	Thyroidea-stimulating-hormone
VL	Viruslast
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abkürzungen der Medikamente siehe ART-Kapitel.

TEIL 1

Grundlagen

1. Einleitung

JÜRGEN KURT ROCKSTROH

Die erworbene Immunschwäche AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) wurde erstmals 1981 als klinische Entität beschrieben. Die ersten Berichte gingen dabei auf eine ungewöhnliche Häufung bis dahin seltener Erkrankungen wie Kaposi-Sarkomen (KS) und Pneumocystis-Pneumonien (PCP) zurück. Obwohl diese Krankheitsbilder gelegentlich in verschiedenen Bevölkerungsgruppen vorkommen (so das KS bei älteren Männern aus dem Mittelmeerraum oder die PCP bei Leukämiepatienten nach intensiver Chemotherapie), war das Auftreten dieser Indikatorerkrankungen für einen Immundefekt bei bislang gesunden jungen Menschen noch nie beobachtet worden. Angesichts der anfangs betroffenen Patientengruppe, nämlich Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), wurden Erkrankung und Betroffene stark stigmatisiert. Nach dem man zunächst die Ursache in den spezifischen Lebensstilen vermutet hatte, konnte schließlich 1983 das Humane Immunschwäche Virus (HIV) als auslösender Erreger von AIDS identifiziert werden.
Bereits 1987 wurde mit AZT (Zidovudin, Retrovir®) die erste antiretrovirale Substanz eingeführt. Wenngleich diese – als Monotherapie – die HIV-Vermehrung nur ungenügend unterdrückte, gelang es so zumindest, Symptome der HIV-Infektion kurzfristig zu verbessern und das Auftreten von AIDS zeitlich etwas zu verzögern. Was dann folgte, bleibt in der Medizin einmalig: innerhalb weniger Jahre nach ihrer Entdeckung wurde aus einer unweigerlich tödlichen Erkrankung eine, die sich dauerhaft und effektiv behandeln ließ. Durch die rasche Einführung weiterer Medikamentenklassen und der so genannten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART, ein Begriff, der in diesem Buch inzwischen durch ART ersetzt wurde), gelang und gelingt es dauerhaft, die Virusvermehrung zu unterdrücken und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern – vorausgesetzt, die Medikamente werden regelmäßig eingenommen und toleriert. Langzeittoxizitäten und Resistenzen bedingten die Suche und Identifizierung weiterer viel versprechender Substanzen mit anderem Wirkmechanismus oder günstigerem Resistenzprofil. Auch Einnahmebedingungen und Verträglichkeit wurden verbessert. So stehen im Jahr 2022 mehrere HIV-Therapien mit lediglich 1 Tablette täglich zur Verfügung, was vor allem durch Fixdosis-Kombinationen möglich geworden ist.
Dies alles soll allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass eine lebenslange medikamentöse Behandlung erhebliche Probleme bereiten kann – sowohl was Therapietreue als auch mögliche Langzeittoxizitäten (bislang begrenzte Erfahrung über knapp dreißig Jahre) angeht. Eine Infektion mit HIV sollte weiter unbedingt vermieden werden. Daher müssen unsere Anstrengungen neben einer weiteren Verbesserung der ART und neuen Konzepten wie etwa der Eradikation vor allem der Prävention gelten, um eine weitere Ausbreitung zu verhindern.

Die HIV-Epidemie

1981 erschienen in Morbidity and Mortality Weekly Report und später im New England Journal of Medicine die ersten drei klinischen Beschreibungen von AIDS. Sie umfassten sowohl eine Epidemie ambulant erworbener Pneumocystis-Pneumonien bei zuvor gesunden MSM wie auch chronisch ulzerierende perianale Herpesinfektionen (Gottlieb 1981a, Gottlieb 1981b, Masur 1981, Siegal 1981).
Wenig später, im Juni 1982, wurde eine Notiz der Centers for Disease Control (CDC) über drei PCP-Fälle bei Hämophilen veröffentlicht (CDC 1982a). Im selben Jahr wur-

den auch noch ein klinischer Fall einer Kryptosporidiose bei einem Hämophilen aus Pennsylvania (Eyster 1982) und eine AIDS-Erkrankung eines Kleinkindes nach einer Bluttransfusion publiziert (CDC 1982b). Das Auftreten von AIDS bei Hämophilen löste eine Diskussion aus, ob AIDS möglicherweise eine virusbedingte Erkrankung sei (Marx 1982). Vor allem die Ähnlichkeit der Risikopopulationen für AIDS und für Hepatitis B ließ eine virale Genese von AIDS vermuten.
Untersuchungen der AIDS-Fälle aus verschiedenen Risikokollektiven konnten rasch Gemeinsamkeiten aufzeigen: So waren bei allen, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, die CD4-positiven T-Lymphozyten erniedrigt. Dagegen lagen ein relativer und absoluter Anstieg der CD8-positiven T-Lymphozyten vor (Gottlieb 1981, Masur 1981, Siegal 1981, Mildvan 1982, Stahl 1982). Schnell wurde deutlich, dass eine manifeste Erkrankung jedoch keine Bedingung für den Immundefekt war. Ein Defekt der zellulären Immunität, verbunden mit einer Lymphadenopathie, wurde bereits sehr früh bei ansonsten asymptomatischen MSM beschrieben (Kornfeld 1982, Stahl 1982). Im Januar 1983 erschien eine Beschreibung zweier Hämophiler mit Lymphadenopathiesyndrom, die beide erhebliche Störungen der zellulären Immunität aufwiesen (Ragni 1983). Sie ließ vermuten, dass es sich bei der Lymphadenopathie und der Störung der zellulären Immunität um ein Vorstadium von AIDS handelte und dass eine Übertragung des AIDS-Erregers durch Blutprodukte wahrscheinlich war. In der Folge berichteten diverse Arbeiten über Veränderungen der zellulären Immunität bei Hämophilen. Lediglich bei Personen, die mit geringen Mengen an Faktor VIII behandelt werden mussten, oder aber deren Faktor VIII aus kleinen Donor-Pools bestanden, fanden sich regelrechte Lymphozytensubpopulationen (Luban 1983, Rasi 1984).
Die immunologischen Befunde bei Hämophilen wurden zunächst kontrovers diskutiert und zum Teil mit einer chronischen Antigenbelastung durch die Faktor-VIII-Gabe erklärt. Andere Gruppen wiederum hielten diese Erklärung für unwahrscheinlich, da Hämophile bis zu dem Auftreten von AIDS kein erhöhtes Risiko für eine Infektion aufgewiesen hatten als andere Bevölkerungsgruppen (ausgenommen virale Infektionen, insbesondere Hepatitis B und Non-A-Non-B-Hepatitis über die Verabreichung von Blutprodukten). Insgesamt wurde zu diesem Zeitpunkt noch keine Veranlassung gesehen, das Konzept der Faktorenbehandlung bei Hämophilen infrage zu stellen (Anonymous 1983, Goldsmith 1983). Als mögliche alternative Erklärung für AIDS innerhalb der Risikogruppe der MSM wurde die Koinfektion mit dem humanen Zytomegalievirus, Drogengebrauch, Inhalation von Amylnitrat (Poppers) und Exposition zu fremden Eiweißen (Spermatozoa) diskutiert (Essex 1997).
Im Jahr 1983 wurde von verschiedenen Forschergruppen die Vermutung geäußert, dass der mögliche Auslöser von AIDS eine Variante des T-lymphotropen Retrovirus (HTLV-I) sein könnte, das 1980 von Gallo und Kollegen entdeckt worden war (Essex 1983, Gallo 1983). Mehrere Argumente sprachen für diese Hypothese. So war HTLV-I zu diesem Zeitpunkt das einzige bekannte humane Virus mit dem Potential, CD4-T-Lymphozyten zu infizieren (Poiesz 1980). Hinzu kam, dass HTLV-I über dieselben Transmissionswege übertragen wurde wie der mögliche Erreger von AIDS, nämlich über sexuelle Kontakte, über Blut und perinatal (Essex 1982).
Erste Versuche, ein Virus zu isolieren, das mit HTLV-I oder -II verwandt war, waren nur zum Teil erfolgreich. Obwohl kreuzreagierende Antikörper mit HTLV-verwandten Genomsequenzen in einer kleinen Anzahl von AIDS-Patienten gefunden werden konnten, war die Reaktivität insgesamt doch sehr schwach und legte somit nur eine HTLV-Koinfektion nahe. Eher ließen diese Beobachtungen an die ätiologische Rolle eines weiter entfernten, schwach reaktiven Virus denken. In der Tat konnte dann wenig später durch die Isolation von HTLV-III, das später als humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) umbenannt wurde, der Erreger von AIDS identifiziert

werden (Barre-Sinoussi 1983, Popovic 1984). Im Jahr 2008 wurde der französischen Forschergruppe um Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi für diese Arbeiten der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Übertragungswege

HIV wird im Wesentlichen übertragen durch

1. ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner oder einer infizierten Partnerin (insbesondere bei nachweisbarer HI-Viruslast)
2. gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist bei Drogenkonsum
3. im Rahmen der Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene (vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen)

Alle anderen meist kasuistisch beschriebenen Infektionen sind sehr selten. Hierzu gehört die Übertragung im Rahmen von Transfusionen von Blut oder Blutprodukten in den Ländern, in denen Blutspenden nicht regelmäßig auf HIV untersucht werden. Absolute Raritäten sind Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhäuten, oder auch eine HIV-Transmission über eine Bisswunde (Bartholomew 2008). Es wurden auch einige Fälle publiziert, in denen Mütter ihre Neugeborenen vermutlich durch vorgekaute Nahrung infizierten (Gaur 2008). Dies sind aber allesamt eher kasuistische Mitteilungen. Große Sammelstatistiken, insbesondere des CDC, die sich mit anderen möglichen Übertragungswegen beschäftigt haben, konnten klar und deutlich zeigen, dass das normale tägliche Miteinander, einschließlich Benutzung einer gemeinsamen Toilette oder Trinken aus demselben Glas, zu keiner Übertragung führt. Auch im Gesundheitswesen konnte in einer Sammelstatistik über Speichelkontakte, Kontakte zu Urin, oder aber infektiösem Blut in Kontakt zu Haut allesamt keine einzige Ansteckung festgestellt werden (Henderson 1990).
Nachfolgend sollen die verschiedenen Übertragungswege kurz vorgestellt und hinsichtlich begünstigender Faktoren und Risiken besprochen werden.

Sex

Der wichtigste Infektionsweg für HIV bleibt der Sexualkontakt. Voraussetzung für ist der direkte Kontakt mit infizierten Körpersekreten bzw. -flüssigkeiten. Hierbei finden sich die höchsten Viruskonzentrationen im Blut und in der Samenflüssigkeit. Es sei an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen, dass für die individuelle Risikoexposition eine Berechnung des Transmissionsrisikos nicht möglich ist, da dieses durch viele Begleitumstände mit bestimmt wird, wie Sexualpraktiken, andere sexuell übertragbare Erkrankungen, Hautläsionen, Beschneidung und Schleimhautverletzung. Das durchschnittliche Transmissionsrisiko für eine HIV-Übertragung bei ungeschütztem Sex bei HIV-infizierter Partnerin bzw. HIV-infiziertem Partner ohne antiretrovirale Therapie ist in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Risikowahrscheinlichkeiten einer HIV-Übertragung bei ungeschütztem Sex (ohne Kondom, ohne PrEP) bei HIV-infizierter Partnerin bzw. HIV-infiziertem Partner ohne antiretrovirale Therapie. Berechnet aus Seroinzidenz- und Kohortenstudien (Patel 2014)

Art des Kontaktes	Risiko pro 10.000 Expositionen	95 % Konfidenzintervall
Rezeptiver Analverkehr	138	102–186
Insertiver Analverkehr	11	4–28
Rezeptiver Vaginalverkehr	8	6–11
Insertiver Vaginalverkehr	4	1–14
Oralverkehr	Einzelfälle beschrieben	

Die Abhängigkeit des Transmissionsrisikos von der vorliegenden Virusmenge hat wichtige epidemiologische Konsequenzen. Dort, wo Körperflüssigkeiten wie Blut und Sperma innerhalb von Tagen und Wochen mit vielen Personen ausgetauscht werden, besteht ein deutlich erhöhtes Risiko, Menschen zu begegnen, die erst seit kurzer Zeit infiziert und daher hoch infektiös sind. Ebenso erhöht ist die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der wenigen Wochen zwischen der eigenen Neuinfektion und dem Auftreten von Antikörpern andere Menschen zu infizieren. Besonders infektiös ist dann wieder das Stadium, wenn ohne Kenntnis der Diagnose die Infektion fortschreitet und kurz vor Ausbruch von AIDS erneut hohe Viruslasten zu beobachten sind. Geschlechtskrankheiten und Entzündungen öffnen physiologische Haut- und Schleimhautbarrieren und steigern so das Risiko einer HIV-Infektion. Dies gilt insbesondere in den Endemiegebieten mit hoher Prävalenz anderer Geschlechtskrankheiten. So sind vor allem genitale Herpesinfektionen ein möglicher Kofaktor für die Verbreitung von HIV in Endemiegebieten (Mahiane 2009).
Die Beobachtung, dass die Höhe der Viruslast entscheidend für die Infektiosität einer infizierten Person ist, hat eine Diskussion über die Möglichkeit ungeschützter Sexualkontakte ausgelöst. So hat erstmals die Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) vorgeschlagen, HIV-infizierte Personen, deren Viruslast unter ART unter Nachweisgrenze ist und die seit mindestens sechs Monaten antiretroviral behandelt werden, die Behandlung konsequent und zuverlässig durchführen und sich regelmäßig in ärztliche Kontrolle begeben sowie keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern aufweisen, als Personen zu betrachten, die HIV über Sexualkontakte vermutlich nicht weitergeben und entsprechend auch ungeschützt Sex haben dürfen (Vernazza 2008). Mittlerweile liegen zusätzliche Daten aus Studien bei diskordanten Paaren vor. Sie belegen eindrücklich, dass bei Menschen mit nicht nachweisbarer Viruslast unter Therapie kein relevantes Transmissionsrisiko mehr besteht (Cohen 2011). Dies ist kürzlich auch bei diskordanten MSM-Paaren und ungeschütztem Analverkehr bestätigt worden (Rodger 2019).

Spritzentausch

Die gemeinsame Nutzung von Spritzen und Kanülen ist der wichtigste Übertragungsweg bei intravenös drogengebrauchenden Menschen. Aufgrund der meist recht großen Blutmenge, die übertragen wird, ist das Risiko hoch. Durch die Aspiration zur Überprüfung der Nadellage wird Blut in die Spritze eingebracht und stellt so das Reservoir für eine Übertragung dar. Mit Nadelaustauschprogrammen, Spritzenautomaten, Methadon-Substitution und durch viele andere präventive und soziale Maßnahmen ist die HIV-Transmissionsrate bei intravenös Drogenabhängigen in Westeuropa erfreulicherweise dramatisch gesunken. In osteuropäischen Ländern, wo Drogengebrauch als kriminelle Tat verfolgt wird und keine sauberen Spritzbestecke zur Verfügung gestellt werden, nehmen HIV-Transmissionen weiter ungebrochen zu. Es bleibt zu hoffen, dass die Erfolge in Westeuropa zu einer liberaleren Handhabung und wirksamen Präventionsprogramme in Osteuropa führen werden.

Mutter-Kind-Übertragung

Ohne jede Maßnahme werden bis zu 40 % der Kinder HIV-1-positiver Mütter mit HIV-1 infiziert. Wichtigster Risikofaktor ist die Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt. Seit 1995 konnte in Deutschland bei Schwangeren mit bekannter HIV-1-Infektion die Mutter-Kind-Transmissionsrate auf 1 bis 2 % reduziert werden. Dies wurde erreicht durch die Kombination einer antiretroviralen Behandlung bzw. Prophylaxe der Schwangeren, einer elektiven Sectio vor Beginn der Wehen (heute nicht mehr unbedingt erforderlich sofern die Viruslast der Mutter vor Geburt unter der Nachweisgrenze liegt), der antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen und

Stillverzicht. Zu Details siehe das Kapitel *HIV und Schwangerschaft* sowie die aktualisierten Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft bei HIV-exponierten Neugeborenen von 2020 und auch die Website www.daignet.de, wo die aktualisierten Leitlinien zu finden sind.

Blut

Die Übertragung über Blut und Blutprodukte bleibt weltweit ein noch immer nicht vollständig eliminiertes Risiko. In Deutschland gelten Blut und Blutprodukte als sicher. Seit 1985 werden alle Blutspenden auf Antikörper gegen HIV-1 getestet, seit 1989 auch auf HIV-2. Seit einigen Jahren werden Sammel-PCR durchgeführt, um auch Spender zu identifizieren, die in der Serokonversion sind und bei denen der HIV-ELISA noch negativ ist. Weiterhin werden Menschen mit so genanntem Risikoverhalten, also aktiv drogenabhängige oder promiskuitive Männer und Frauen, sowie Einwanderer aus Endemiegebieten von Blutspenden ausgeschlossen.

Beruflich erworbene HIV-Infektion

Das Risiko, sich nach einer Nadelstichverletzung mit HIV-infiziertem Material zu infizieren, liegt insgesamt bei 0,3 %. Es ist jedoch bei einer Hohlnadel – z.B. bei der Blutentnahme – deutlich höher als bei einer chirurgischen Nadel. Zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) siehe das Kapitel in diesem Buch (die 2022 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien 2022 sind auf daignet.de einsehbar).

Nicht taugliche Übertragungswege: Alltagskontakte, Insekten

Im Allgemeinen ist eine HIV-Transmission durch Alltagskontakte zwischen Familienangehörigen unwahrscheinlich. Wichtig ist es, Blut-Blut-Kontakte zu vermeiden. Daher sollten keine Rasierklingen oder Zahnbürsten gemeinsam benutzt werden. Kanülen sollten direkt in den Abwurfbehälter gelangen und nicht in die Plastikspritze zurückgesteckt werden.
Alle Studien, die eine mögliche Übertragung von HIV durch Insekten untersucht haben, sind zu dem Ergebnis gekommen, dass dies nicht möglich ist. Dies gilt auch für Studien, die in Afrika mit hoher AIDS-Prävalenz und großen Insektenpopulationen, wie z.B. Mücken, durchgeführt worden sind (Castro 1988).

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Der natürliche Verlauf – also ohne antiretrovirale Therapie – ist in der Abbildung 1 dargestellt. Kurze Zeit nach der Erstinfektion wird bei einigen PatientInnen ein so genanntes akutes retrovirales Syndrom beobachtet, das selten länger als vier Wochen andauert. Leitsymptome sind Lymphknotenschwellung, Fieber, ein makulopapulöses Exanthem und Myalgien (siehe auch das Kapitel *Akute HIV-Infektion*). Die Symptome sind unspezifisch und variabel, so dass die HIV-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird. Eine Periode von mehreren Jahren folgt, in denen die meisten PatientInnen klinisch asymptomatisch sind.
Danach können Beschwerden oder Erkrankungen auftreten, die nach der CDC-Klassifikation (siehe Tabelle 2) der klinischen Kategorie B zugeordnet werden. Hier sind insbesondere oraler Soor, die orale Haarleukoplakie und der Herpes Zoster zu erwähnen, welche differentialdiagnostisch immer an eine HIV-Infektion denken lassen sollten. Diese Erkrankungen sind zwar nicht AIDS-definierend, jedoch ursächlich auf die HIV-Infektion zurückzuführen und weisen auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hin.
Noch später treten AIDS-definierende Erkrankungen auf – im Median 8 bis 10 Jahre nach der Erstinfektion. Sie führen ohne hochaktive antiretrovirale Therapie nach individuell unterschiedlich langer Zeit schließlich zum Tod.

Die HI-Viruslast, die kurz nach der Primärinfektion extrem hohe Werte erreicht, sinkt zeitgleich mit dem Auftreten von HIV-Antikörpern meist auf weniger als 1 % des initialen Wertes ab und bleibt dann zunächst relativ stabil. Dieser Wert wird als viraler „Setpoint" bezeichnet. Seine Höhe bestimmt entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression. Während Personen mit weniger als 1.000 HIV-RNA-Kopien/ml auch nach 12 Jahren so gut wie gar nicht an AIDS erkrankt sind, haben mehr als 80 % der Personen, die zwei Jahre nach Serokonversion eine Viruslast von mehr als 100.000 Viruskopien aufweisen, bereits eine manifeste AIDS-Erkrankung entwickelt (O'Brien 1996). Je höher der virale „Setpoint" ist, desto schneller kommt es zu einem Abfall der CD4-Zellen. Diese sinken meist schon deutlich während der akuten Infektion, um sich dann nach einigen Monaten zunächst wieder oberhalb der Normwerte, allerdings selten wieder auf die Werte vor Infektion, zu bewegen. Die Normwerte sind je nach Labor unterschiedlich und liegen für Erwachsene meist etwa „absolut" bei 435–1.600/µl bzw. „relativ" bei 31–60 % der Lymphozyten. Für Kinder gelten andere Normwerte (siehe Kapitel *Pädiatrie*).
Im weiteren Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion kommt es dann zu einem allmählichen Abfall der CD4-Zellen. Ab einer CD4-Zellzahl von unter 200/µl muss vermehrt mit dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen gerechnet werden.
Zu Abschätzung des Grades der Immundefizienz sollte dabei immer auch der relative Anteil der CD4-Zellen mit berücksichtigt werden, da unter Umständen (z.B. unter myelosuppressiver Interferontherapie) niedrige absolute CD4-Zellen im Rahmen der Leuko- und Lymphopenie beobachtet werden, obwohl prozentual noch ein guter Immunstatus vorliegt. 200 CD4-Zellen/µl entsprechen dabei etwa 15 % CD4-positiver Lymphozyten. Umgekehrt kann die absolute Zahl auch falsch hohe Werte suggerieren, zum Beispiel nach Splenektomie. Je nach Geschwindigkeit des CD4-Zell-Abfalls unterscheidet man (nach Stein 1997) Menschen mit hohem Risiko der Krankheitsprogression (Abfall über 100/µl innerhalb von 6 Monaten), moderatem (Abfall 20–50/µl pro Jahr) und niedrigem Risiko (Abfall unter 20/µl pro Jahr).
Während das AIDS-Risiko insgesamt unterhalb 200 CD4-Zellen/µl deutlich ansteigt, bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen AIDS-definierenden Erkrankungen (siehe auch Kapitel *AIDS*). So treten opportunistische Infektionen

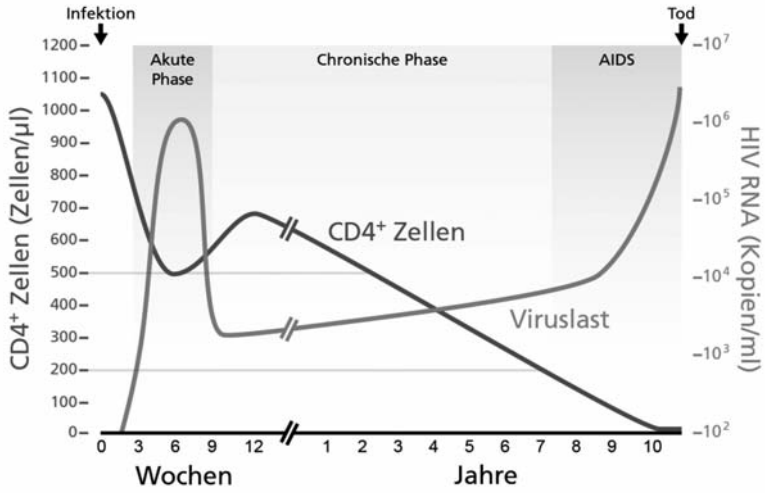


Abbildung 1: Der „natürliche" Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie, Verlauf von CD4-Zellen und Viruslast.

Tabelle 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A
Asymptomatische HIV-Infektion
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

Kategorie B
Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:
- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben oder Ovarialabszesses
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopene Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine >1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (>1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

Kategorie C
AIDS-definierende Erkrankungen
- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend); oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

häufig bei deutlich niedrigeren CD4-Zellzahlen auf als AIDS-assoziierte Malignome (Schwartländer 1992). Neben CD4-Zellzahl und der Höhe der Viruslast ist aber auch das Alter ein wichtiger Risikofaktor. So hat eine 55-jährige Person bei 50 CD4-Zellen/µl und einer HIV-RNA von 300.000 Kopien/ml ein fast doppelt so hohes AIDS-Risiko wie eine 25-jährige Person.
Zwischen der ersten AIDS-Komplikation und dem Tod vergingen in der „prä-HAART-Ära" in der Regel zwischen zwei und vier Jahre. Ohne Therapie der Erkrankung sterben vermutlich mehr als 90 % aller HIV-PatientInnen an AIDS. Mit der Verfügbarkeit der ART lässt sich heute jedoch ein Voranschreiten der Erkrankung bis hin zum Stadium AIDS verhindern. Mit Erreichen der maximalen Suppression der HIV-RNA kommt es in aller Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und zu einer fast normalen Lebenserwartung. Die Höhe der Viruslast bzw. des viralen „Setpoints" wird bestimmt durch eine Reihe von wirtsspezifischen Faktoren, wie Chemokinrezeptor-Mutationen, HLA-Typen und weiteren, zum Teil noch nicht identifizierten Faktoren. Hinzu kommen auch viruseigene Faktoren, die mit für die Progression entscheidend sein dürften. Hierzu sei auf das Kapitel *Grundlagen* verwiesen. Wichtig ist, dass es sich bei der messbaren Virusaktivität um ein Gleichgewicht zwischen entstehenden und abgetöteten Viren handelt.

Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Zur Stadien-Einteilung wird meist noch die CDC-Klassifikation von 1993 benutzt, die als Kriterien sowohl die individuelle CD4-Zellzahl als auch die Klinik verwendet (siehe Tabelle 3). Für beide Kriterien gibt es jeweils drei Stadien.
In 2014 wurde eine überarbeitete Version der CDC zur Stadien-Einteilung vorgelegt (Selik 2014). Diese gilt nun für alle Altersgruppen, also Erwachsene und Jugendliche über 13 Jahre sowie für Kinder <13 Jahre. Ziel der Überarbeitung war es, eine vereinfachte Einteilung zum epidemiologischen Monitoring von allen Betroffenen mit HIV-1 und HIV-2 Infektion anzubieten, die zudem der verbesserten Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten Rechnung tragen sollte. Neben den oben aufgeführten drei Stadien wurde auch ein Stadium 0 definiert als frühe bzw. frische HIV-Infektion (mit negativem HIV-Test innerhalb der letzten 6 Monate). Für PatientInnen ohne entsprechende Informationen wurde die Kategorie „Stadium unbekannt" eingeführt. Grundsätzlich gilt, dass eine Person bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist. Ein Beispiel: So erhält eine zuvor asymptomatische Person mit 530 CD4-Zellen/µl (Kategorie A1, neue Klassifikation: Stadium 1) bei einem oralen Soor und einem Abfall der CD4-Zellen auf 320/µl die Kategorie B2 (neu: Stadium 2). Wenn dieselbe Person nach erfolgreicher Soor-Therapie und Einleitung der ART erneut eine CD4-Zellzahl von 550/µl aufweist, so bleibt die Kategorie B2 (neu: Stadium 2) bestehen.

Tabelle 3: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993

Klinik / CD4-Zellen	asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung*
>500/µl	A1	B1	C1
200–499/µl	A2	B2	C2
<200/µl	A3	B3	C3

* zu den AIDS-Erkrankungen bzw. Klinik siehe Tabelle 2.

Die CDC-Klassifikation ermöglicht eine erste Orientierung zum (bislang schlechtesten) Zustand eines Menschen mit HIV. Über die aktuelle Situation sagt sie nichts. Anders als in Europa, wo der Begriff AIDS nur angewendet wird, wenn eine AIDS-definierende Erkrankung aufgetreten ist, wird in den USA auch ein Abfall der CD4-Zellen auf unter 200/µl als AIDS gewertet. Alte Staging-Systeme wie die nach Walter-Reed oder die Frankfurter Klassifikation werden nicht mehr verwendet.

Epidemiologie

Das HI-Virus ist wahrscheinlich in den 20–30er Jahren des vergangenen Jahrhunderts entstanden, als in Westafrika das Simian Immunodeficiency Virus (SIV) vom Schimpansen auf den Menschen übertrat (Worobey 2008). Die älteste HIV-positive Probe eines Menschen stammt aus dem Jahr 1959 und wurde in Kinshasa (Zaire, Demokratische Republik Kongo) gefunden (Zhu 1998). Nach der Erstbeschreibung von AIDS 1981 gibt es inzwischen kein Land mehr, das nicht betroffen ist.
Meist erkranken zunächst Menschen aus so genannten Hochrisikogruppen (i.v. DrogengebraucherInnen, Menschen in der Prostitution und Männer, die Sex mit Männern haben), wobei sich anschließend auch andere Personengruppen durch ungeschützten Sex anstecken. In den meisten Industrienationen ist homosexueller Geschlechtsverkehr der häufigste Übertragungsmodus, in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion sind dies intravenöser Drogengebrauch und Austausch von Spritzen. In Subsahara/Afrika infizieren sich die meisten Menschen durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr. Die Prävalenzen in verschiedenen Ländern und ihre Auswirkungen auf Gesellschaften unterscheiden sich somit deutlich. In den Industriestaaten Westeuropas eher ein marginales Gesundheitsproblem, ist AIDS in Subsahara/Afrika zur häufigsten Todesursache überhaupt geworden. Jeder 5. Todesfall in Afrika ist mittlerweile auf HIV/AIDS zurückzuführen, die Lebenserwartung in einigen Staaten um über 20 Jahre gesunken. Weit über 10 Millionen Kinder wurden bereits zu Waisen. Die Wirtschaft der hauptsächlich betroffenen Staaten erlitt und erleidet massive Einbrüche. Laut UNAIDS lebten Ende 2020 weltweit 37,7 Millionen Menschen mit HIV/AIDS (davon 50 % Frauen). Etwa 680.000 Menschen starben 2020 an AIDS (siehe Tabelle 4). Damit ist weiterhin ein deutlicher Rückgang AIDS-assoziierter Todesfälle zu verzeichnen, was auf einen breiteren Zugang zur ART hindeutet. Erfreulich ist auch, dass weltweit die Zahl der jährlichen Neuinfektionen von 2,1 Millionen in 2010 auf 1,5 Millionen in 2020 zurückgegangen ist.

Tabelle 4: Die AIDS-Epidemie nach Daten von UNAIDS, 2021 (www.unaids.org)

	HIV-infizierte Erwachsene und Kinder	Neuinfektionen in 2020	Jährliche Todesfälle durch AIDS in 2020
Ost- und Südafrika	20.600.000	670.000	310.000
West- und Zentralafrika	4.700.000	200.000	150.000
Naher Osten und Nordafrika	230.000	16.000	7.900
Asien und Pazifik	5.800.000	240.000	130.000
Lateinamerika	2.100.000	100.000	31.000
Karibik	330.000	13.000	6.000
West- und Zentraleuropa und Nordamerika	2.200.000	67.000	13.000
Osteuropa und Zentralasien	1.600.000	140.000	35.000
Gesamt	37.700.000	1.500.000	680.000

Tabelle 5: Epidemiologische Eckdaten zu HIV/AIDS in Deutschland 2021 (mod. nach rki.de)

Population	**Infektionen (unterer – oberer Schätzwert)**
Menschen, die Ende 2020 mit HIV/AIDS leben	>91.400 (85.600–98.000)
Männer	>73.700 (69.200–78.800)
Frauen	>17.800 (16.400–19.300)
Verteilung nach Infektionsrisiko (Inland)	
Sex zwischen Männern	56.100 (52.800–60.000)
Heterosexuelle Kontakte	11.300 (10.400–12.400)
intravenöser Drogengebrauch	8.500 (7.700–9.400)
Blutprodukte	450

Am schwersten betroffen sind die Regionen Subsahara/Afrika, wo ca. 25 Millionen HIV-infizierte Menschen leben. Die größte Ausbreitungsgeschwindigkeit zeigt sich derzeit in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion, vor allem in Estland, Lettland, Russland und der Ukraine sowie in Süd- und Südostasien.
In Deutschland lebten Ende 2020 laut Robert-Koch-Institut 91.400 Menschen mit HIV/AIDS, darunter 17.800 Frauen (RKI 2021). Die Anzahl der geschätzten HIV-Neuinfektionen bei MSM sank erfreulicherweise 2020 auf 1.600 Neuinfektionen. Die Zahl der HIV-infizierten Menschen, die noch nicht diagnostiziert wurden, hat sich auf inzwischen geschätzte 9.500 Personen im Jahr 2020 verringert.
Mit der seit 2017 in Deutschland verfügbaren Präexpositionsprophylaxe (PrEP, siehe Prävention) verbindet sich die Hoffnung, dass sich bei Menschen mit hohem Risiko einer HIV-Transmission Neuinfektionen auch hierzulande vermeiden lassen. Aus London, wo die PrEP bereits seit längerem an HIV-negative MSM ausgegeben wird, sind bereits Rückgänge der Neuinfektionsraten von über 50 % berichtet worden.

Zusammenfassung

Erste serologische Hinweise auf HIV-Antikörper finden sich in alten Seren aus Zaire von 1959, aus Uganda von 1972 und aus Malawi von 1974 – Beweise, dass HIV bereits um diese Zeit in Zentralafrika zirkulierte. Die ersten AIDS-Fälle sind 1981 in den USA beschrieben worden. 1983 folgte die Entdeckung von HIV als Ursache von AIDS. Seitdem ist es zu einer weltweiten Epidemie gekommen, die sich auch jetzt, 41 Jahre später, mit 1,5 Millionen Neuinfektionen 2020 zwar im Vergleich zu den Vorjahren langsamer aber doch noch deutlich weiter verbreitet. Insbesondere die unverändert hohen Neuinfektionsraten in Osteuropa und Zentral-Asien deuten auf die vielfachen Herausforderungen in der Prävention hin, die es aktuell und in der nahen Zukunft zu meistern gilt. Wenngleich die bisherigen Therapie-Erfolge an eine fast normale Lebenserwartung für HIV-infizierte Menschen glauben lassen, so bleibt doch das Wissen um den natürlichen Verlauf der HIV-Infektion substanziell, um auch bei frühen Symptomen die Diagnose vor Ausbruch von AIDS zu stellen. Angesichts eines Anteils von 40–50 % aller infizierten Menschen in Europa, die von ihrer HIV-Infektion noch nichts wissen, bleiben große Herausforderungen. Diese werden in Europa momentan gemeinsam angegangen (https://eurotest.org/), und zwar nicht nur um PatientInnen rechtzeitig antiretroviral behandeln zu können, sondern auch um die Neuinfektionszahlen zu reduzieren.

Literatur

Anonymous: Acquired immunodeficiency in hemophilia. Lancet 1983; 1: 745

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. Science 1983, 220: 868-71.

Bartholomew CF, Jones AM. Human bites: a rare risk factor for HIV transmission. AIDS 2006, 20:631-2.

Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the US. Science 1988, 239: 193-7.

Centers for Disease Control (a). Epidemiologic notes and reports persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 249

Centers for Disease Control (b). Epidemiologic notes and reports update on kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons — United States. MMWR 1982, 31: 294.

Centers for Disease Control. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years – United States, 2008. MMWR Recomm Reports 2008;57:1-8

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J 2011;365:493-505

Essex M. Adult T-cell leucemia/lymphoma: role of a human retrovirus. J Natl Cancer Inst 1982; 69: 981-985

Essex M, McLane MF, Lee TH, et al. Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leucemia virus in patients with AIDS. Science 1983; 22: 859-862

Essex ME. Origin of acquired immunodeficiency syndrome. In: VT DeVita jun, S Hellman, SA Rosenberg: AIDS: Biology, diagnosis, treatment and prevention. 4th edition, Lippincott-Raven Publ, 3-14; 1997

Eyster ME, Koch KL, Abt AB, et al. Cryptosporidiosis in a hemophiliac with acquired immunodeficiency. Blood 1982; 60 (Suppl 1): 211A (abstract)

Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leucemia virus in acquired immunodeficiency syndrome. Science 1983; 220: 865-867

Gaur A, Dominguez K, Kalish M, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Mitchell C. Practice of offering a child premasticated food: an unrecognized possible risk factor for HIV transmission. Abstract 613b, 15th CROI 2008, Boston.

Goldsmith JC, Moseley PL, Monick M, et al. T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia. Ann Intern Med 1983; 98: 294-296

Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, et al. Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles. MMWR Weekly 1981, 30: 250-2s.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981, 305:1425-31.

Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. Ann Intern Med 1990, 113:740-6.

Kornfeld H, Vande-Stouwe RA, Lange M, et al. T-lymphocyte subpopulations in homosexual men. New Engl J Med 1982; 307: 729-731

Lifson AR, O'Malley PM, Hessol NA, et al. HIV seroconversion in two homosexual men after receptive oral intercourse with ejaculation: implications for counseling concerning safe sexual practices. Am J Public Health 1990; 80: 1509-1511

Luban NLC, Kelleher JF jr, Reaman GH. Altered distribution of T-lymphocyte subpopulations in children and adolescents with haemophilia. Lancet 1983; 1: 503-505

Mahiane SG, Legeai C, Taljaard D, et al. Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interaction: a longitudinal study in a township of South Africa. AIDS 2009; 23: 377-383

Marx JL. New disease battles a medical community. Science 1982; 217: 618-621

Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981, 305:1431-8.

Mildvan D, Mathur U, Enlow RW, et al. Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. Ann Intern Med 1982; 96: 700-704

O'Brien TR, Blattner, WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA-levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. JAMA 1996; 276: 105-110

Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J: Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. Aids 2014, 28(10):1509-1519.

Poiesz PJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and culture lymphocytes of a patients with cutanous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 7415-7419

Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984; 224: 497-500

Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, et al. Acquired immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. Lancet 1983; 1: 213-214

Rasi VP, Koistinen JL, Lohman CM, et al. Normal T-cell subset ratios in patients with severe haemophilia A treated with cryoprecipitate. Lancet 1984; 1: 461.

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet 2019, 393:2428-2438.

Schwartländer B, Horsburgh CR Jr, Hamouda O, et al. Changes in the spectrum of AIDS-defining conditions and decrease in CD4+ lymphocyte counts at AIDS manifestation in Germany from 1986 to 1991. AIDS 1992, 6:413-20.

Selik RM, Mokotoff ED, Branson B et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014 Recommendations and Reports. MMWR 2014, 6: 31-10

Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerated herpes simplex lesions. N Engl J Med 1981; 305: 1439-1444

Stahl RE, Friedman-Kien A, Dubin R, et al. Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi's sarcoma. Am J Med 1982; 73: 171-8

Stein DS, Lyles RH, Graham NM, et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage HIV infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. J Infect Dis 1997, 176:1161-7.

Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweizerische Ärztezeitung 2008; 89:5, 165-169. www.aids.ch/d/hivpositiv/pdf/EKAF_d.pdf

Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-contact risk of HIV transmission between male sexual partners. Am J Epidemiol 1999, 150:306-11.

Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. Nature 2008, 455:661-4.

Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature 1998; 391:594-7.

2. Der HIV-Test

CHRISTIAN NOAH

Die rasche Diagnose der HIV-Infektion ermöglicht den Zugang zur antiretroviralen Therapie und hilft Transmissionen zu vermeiden. Trotz flächendeckender Testangebote werden dennoch viele Infektionen erst in späten Stadien diagnostiziert. In etwa einem Drittel der Fälle liegt bereits ein fortgeschrittener Immundefekt vor, bei jedem siebten sogar eine AIDS-definierende Krankheit. Die Zahl nicht diagnostizierter HIV-Infektionen in Deutschland wird auf 10.800 (12 % aller Infektionen) geschätzt (RKI 2020).
Die Indikationen und Gründe für einen Test sind mannigfaltig: So muss jeder Schwangeren gemäß Mutterschaftsrichtlinien ein HIV-Test angeboten werden. Auch im Blut- und Organspendewesen ist die HIV-Diagnostik obligat. HIV-Tests werden darüber hinaus durchgeführt bei klinischem Verdacht auf eine Infektion, nach Exposition im privaten oder beruflichen Umfeld sowie zur Klärung des Infektionsstatus in einer Partnerschaft.

Grundlagen der Diagnostik

Die Labordiagnose basiert auf einem Suchtest (Screeningtest), dessen Ergebnis im reaktiven Fall mit einem alternativen Testformat (Bestätigungstest) verifiziert werden muss (Stufendiagnostik). Als Suchtest wird aufgrund seiner vergleichsweise hohen Sensitivität heutzutage ein sogenannter Test der 4. oder 5. Generation eingesetzt. Diese Tests weisen neben HIV-spezifischen Antikörpern zusätzlich auch eine Komponente des Virus selbst, das p24-Antigen, nach: Da dieses Antigen früher als die Antikörper nachweisbar ist, ist das diagnostische Fenster gegenüber früheren Testgenerationen kleiner (Vallefuoco 2016). Bei einem Test der 5. Generation kann im Fall eines reaktiven Ergebnisses weiter differenziert werden, ob das Messsignal aus dem Nachweis von p24-Antigen oder HIV-Antikörpern resultiert. Zugelassene Suchtests erfassen alle bekannten Typen (HIV-1 und -2), Gruppen und Subtypen.
Das Prinzip beruht bei allen kommerziell verfügbaren Suchtest-Systemen auf einer Antigen-Antikörper-Bindung: „Prototyp“ ist ein ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Zentrales Element ist eine Kunststoffplatte mit 96 Vertiefungen (Mikrotiterplatte), die als Reaktionsgefäße (Kavitäten) dienen. An der Oberfläche der einzelnen Kavitäten befinden sich gekoppelte HIV-Antigene bzw. HIV-p24-Antikörper. Wird Serum oder Plasma, das HIV-Antikörper oder p24-Antigen enthält, in eine Kavität gegeben, kommt es zur Bindung. Es wird ein Enzym-markierter zweiter Antikörper hinzugefügt, der humane Antikörper erkennt und bindet. Schließlich erfolgt die Zugabe eines Substrats, das vom Enzym am Zweitantikörper umgesetzt wird. Folge ist ein Farbumschlag, der photometrisch gemessen wird. Die optische Dichte korreliert mit Konzentration der Antikörper bzw. des p24-Antigens. Moderne Testsysteme sind weitgehend automatisiert und standardisiert; sie liefern ein Testergebnis in weniger als einer Stunde. Bei diesen Systemen besteht die Festphase nicht aus einer Kunststoffplatte, sondern aus Mikropartikeln, an die Virusantigen und -antikörper gekoppelt sind. Entsprechend wird die Methode als „Microparticle Enzyme Immunoassay“ (MEIA) bezeichnet.
Der Messwert ist in der Regel ein dimensionsfreier Index, der aus dem Quotienten des Messwertes der Probe und der Negativkontrolle berechnet wird (Sample/Control, S/Co). Werte unter 1 werden als negativ, Werte darüber als reaktiv beurteilt. Es sollte stets von einem „reaktiven“ und nicht von einem positiven Ergebnis gesprochen

werden, um zu dokumentieren, dass dieses Ergebnis mit Hilfe eines zweiten Testformats bestätigt werden muss.
Während beim Suchtest eine maximale Sensitivität oberste Priorität hat (es soll keine Infektion übersehen werden), steht beim Bestätigungstest eine hohe Spezifität im Vordergrund. Für die in Deutschland zugelassenen Suchtests wird eine Spezifität von mindestens 99,5 % gefordert. Dies bedeutet, dass im Durchschnitt eine von 200 HIV-negativen Proben falsch-reaktiv sein darf. Falsch-reaktive Ergebnisse können u.a. durch eine Stimulierung des Immunsystems verursacht werden (Virusinfektionen, Schwangerschaft, Impfungen, Autoimmunerkrankungen). Bei Schwangeren oder Dialyse-PatientInnen ist vermehrt mit falsch-reaktiven Suchtests zu rechnen. Nach eigenen Erfahrungen erweist sich mindestens jedes fünfte initial reaktive Suchtestergebnis als unspezifisch. Für die Wahrscheinlichkeit, mit der ein reaktiver Suchtest tatsächlich eine Infektion anzeigt (positiver Prädiktivwert), spielt die HIV-Prävalenz eine entscheidende Rolle: je niedriger sie in einer Bevölkerungsgruppe ist, desto geringer ist die Aussagekraft des reaktiven Suchtest-Ergebnisses. Grundsätzlich muss jedes reaktive Ergebnis mit Hilfe eines alternativen Testverfahrens bestätigt werden.
Zur Bestätigung eines reaktiven Suchtests wird meist eine Immunoblot-Analyse (Western- oder Lineblot) durchgeführt. Beim Westernblot werden Virusproteine (Antigene) entsprechend ihrem Molekulargewicht elektrophoretisch aufgetrennt und auf eine Membran übertragen, die dann als Teststreifen verwendet wird. Eine Weiterentwicklung ist der sogenannte Line-Blot, bei dem rekombinante HIV-Antigene auf eine Membran gesprüht werden. Der Teststreifen wird mit Patientenserum oder -plasma inkubiert. Sind HIV-spezifische Antikörper vorhanden, so binden diese an das Antigen. Der Antigen-Antikörper-Komplex wird analog zum ELISA (s. oben) mittels Enzym-markiertem Antikörper und einem Substrat auf dem Teststreifen sichtbar gemacht. Entsprechend der vorliegenden Antikörperspezifitäten tritt ein korrespondierendes Bandenspektrum auf dem Teststreifen auf.
Idealerweise wird vom Labor ein Immunoblot verwendet, der auch Antikörper gegen HIV-2 erfasst. Wird hierfür nur ein synthetisches HIV-2-Peptid eingesetzt, muss eine eventuelle Reaktion durch einen zusätzlichen HIV-2-spezifischen Immunoblot bestätigt werden. In der Regel diskriminiert der Immunoblot eindeutig zwischen HIV-1 und HIV-2. In einigen Fällen treten allerdings Kreuzreaktivitäten auf, d.h. Antikörperreaktionen gegen beide Virustypen. In diesen Fällen kann eine Differenzierung mit Hilfe einer Typ-spezifischen HIV-PCR erfolgen. Aus dem Laborbefund sollte grundsätzlich hervorgehen, ob eine HIV-1- oder HIV-2-Infektion vorliegt, da dies die Auswahl des Therapieregimes beeinflusst.
HIV-Proteine werden drei funktionellen Gruppen zugeordnet. Dabei steht „p“ für Protein, „gp“ für Glykoprotein. Die nachfolgende Zahl bezeichnet jeweils das Molekulargewicht (siehe Tabelle 1). Während Antikörper gegen p24 und gp120 früh nachweisbar sind, treten andere Antikörper (z.B. gegen p31) in der Regel erst später auf (Fiebig 2003).
Die Interpretationskriterien für ein positives Testergebnis werden von den Herstellern nach entsprechender Validierung festgelegt und sind als Teil der Zulassung des Testsystems bindend. In der Regel wird ein Immunoblot als positiv bewertet, wenn mindestens zwei Banden sichtbar sind. Wenn eine Antikörperreaktion detektiert wird, diese aber in Anzahl und Spezifität nicht die Bedingungen für ein positives Ergebnis erfüllt, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen. Da diese Konstellation im Rahmen einer akuten Infektion auftreten kann, insbesondere wenn „frühe“ Antikörper (beispielsweise gegen p24) nachweisbar sind, ist die Durchführung einer HIV-PCR, zumindest aber eine Verlaufskontrolle nach 2–3 Wochen, sinnvoll.

Tabelle 1: HIV-Proteine, drei funktionelle Gruppen

	Antigene		Funktion
	HIV-1	HIV-2	
Hüllproteine (env)	gp160	gp140	Vorläufer der Hüllproteine
	gp120	gp125	Äußeres Hüllprotein
	gp41	gp36	Transmembranprotein
Polymerase-Proteine (pol)	p66	p68	Reverse Transkriptase, RNAse H
	p51	p53	Reverse Transkriptase
	p32	p34	Endonuklease, Integrase
Kern-Proteine (gag)	p55	p56	Vorläufer der Kernproteine
	p24	p26	Inneres Kernprotein
	p17	p16	Äußeres Kernprotein

Im Unterschied zu einem Suchtest der 4. bzw. 5. Generation wird das p24-Antigen mittels Immunoblot nicht erfasst. Bei der Konstellation „reaktiver Suchtest – negativer Immunoblot" kann eine akute Infektion, bei der noch keine HIV-spezifischen Antikörper gebildet wurden, das p24-Antigen aber schon nachweisbar ist, nicht ausgeschlossen werden. Zumindest sollte ein solches Ergebnis nach 2–3 Wochen kontrolliert werden. Besteht Verdacht auf eine akute Infektion (akutes retrovirales Syndrom, Risikokontakt), ist eine HIV-PCR sinnvoll. Bei fehlender Risikoanamnese ist eine PCR auch zu empfehlen, wenn der Suchtest bei negativem Bestätigungstest hochpositiv ausfällt. Bei Tests der 5. Generation weist der Nachweis von p24-Antigen meist auf eine akute Infektion hin. Ist dagegen nur eine Antikörper-Reaktion nachweisbar, ist eine unspezifische Reaktion wahrscheinlicher. Im Zweifel sollte mit dem Labor das weitere Vorgehen (PCR vs. Verlaufskontrolle) besprochen werden.
Zur Bestätigung eines reaktiven Suchtests kann alternativ zum Immunoblot auch eine HIV-PCR eingesetzt werden (s. unten). Dieses Vorgehen ist insbesondere sinnvoll, wenn im Suchtest nur eine p24-Antigen-, jedoch keine Antikörperreaktion nachweisbar ist. Andere Testformate (z.B. Immunfluoreszenztests) sind weniger gebräuchlich.
Jeder positive Erstbefund muss durch eine Zweitprobe bestätigt werden, um eine zwar unwahrscheinliche, aber mögliche Probenverwechslung auszuschließen. Insbesondere bei Verdacht auf eine HIV-Infektion kann zur Bestätigung auch die Viruslast (siehe „Monitoring") bestimmt werden. Ein erneuter serologischer Test ist dann verzichtbar. Die frühere Empfehlung, PatientInnen erst nach dieser zweiten Blutabnahme über das Testergebnis zu informieren, ist obsolet.

HIV-PCR

Neben den serologischen Testsystemen stehen auch molekulare Verfahren (sogenannte Nukleinsäureamplifikationsverfahren, NAT) zur Verfügung, mit denen die virale RNA nachgewiesen wird. Wichtigste Methode ist die PCR, andere Verfahren (bDNA, NASBA) sind weniger gebräuchlich. Der quantitative Nachweis der HIV-RNA („Viruslastbestimmung") ist ein wesentlicher Bestandteil des Monitorings einer HIV-Infektion (Wittek 2007, Thompson 2010). Eine HIV-PCR ist darüber hinaus bei Blutspenden vorgeschrieben, um die Sicherheit von Blutprodukten zu erhöhen. Anders als bei der individuellen serologischen Testung wird dabei allerdings nicht jede Einzelspende mittels PCR untersucht, sondern in der Regel so genannte Pools, die aus mehreren Einzelproben bestehen. Die maximale Poolgröße hängt dabei von der Sensitivität des eingesetzten Testverfahrens ab. Bezogen auf eine Einzelprobe muss eine HIV-Konzentration von mindestens 10.000 Internationalen Einheiten/ml

zuverlässig nachgewiesen werden. Wenngleich für diese Indikation häufig formal nicht von den Herstellern zugelassen, ist die HIV-PCR heutzutage auch außerhalb des Blut- und Organspendewesens fester Bestandteil der primären HIV-Diagnostik. Indikationen sind der Ausschluss einer Infektion bei Neugeborenen HIV-positiver Mütter (s. unten), unklare serologische Konstellationen sowie der Verdacht auf eine akute HIV-Infektion. Die HIV-PCR kann auch – als Alternative zum Immunoblot – zur Bestätigung eines reaktiven Suchtestes eingesetzt werden. Ein sicher positives Ergebnis im Rahmen der Primärdiagnostik ist ab einer Viruslast von 1.000 Kopien/ml anzunehmen (Rabenau 2015).
Aufgrund möglicher falsch-negativer Ergebnisse ist die HIV-PCR für den generellen Ausschluss einer HIV-Übertragung allerdings nur bedingt geeignet – sie sollte nur zusätzlich und nicht anstatt serologischer Testverfahren eingesetzt werden. Mögliche Ursachen falsch-negativer Ergebnisse sind:

1. Obgleich HIV-2 in Deutschland selten ist (Anteil an Neudiagnosen 0,5 %), ist zu beachten, dass die Routine-PCR ausschließlich HIV-1 erfasst. Für den molekularen Nachweis von HIV-2 ist eine zusätzliche PCR erforderlich.
2. HIV zeichnet sich durch eine hohe genetische Diversität aus. Bei neuen bzw. bisher nicht bekannten Varianten kann die Sensitivität durch Mutationen beeinträchtigt werden, die den Primer- und Sonden-Bindungsbereich betreffen. Durch eine sogenannte „Dual-Target"-PCR wird das Risiko falsch-negativer Ergebnisse minimiert (Chudy 2012; siehe auch „Monitoring"). Im Blutspendewesen ist die Dual-Target-PCR seit 2015 vorgeschrieben.
3. Bei den seltenen „elite controllers" ist trotz serologisch gesicherter Infektion im Plasma keine Virus-RNA mittels PCR nachweisbar (Okulicz 2011).
4. Würde ein Screening unter erfolgreicher ART allein auf der Basis einer PCR erfolgen, wäre eine falsch-negative Diagnose die Folge.

HIV-Schnell- und Selbsttests

Schnelltests entsprechen funktionell einem Suchtest, d.h. ein reaktives Ergebnis muss mit einem Immunoblot bestätigt werden. Sie sind einfach und ohne apparativen Aufwand als sogenannte „Point-of-care"-Tests einsetzbar. Als Untersuchungsmaterial eignen sich je nach Zulassung neben Plasma und Serum auch Voll- oder Kapillarblut (aus Fingerkuppe oder Ohrläppchen), so dass keine Zentrifuge benötigt wird. Bei einigen Tests sind auch Urin oder Mundflüssigkeit möglich – allerdings sinkt die Sensitivität, wenn andere Materialien als Serum oder Plasma verwendet werden (Pavie 2010). Das Ergebnis liegt bereits in weniger als 30 Minuten vor. Meist liegen dem Schnelltest immunchromatographische Verfahren zugrunde, seltener werden auch Partikel-Agglutination oder Immunfiltration eingesetzt (Branson 2003, Greenwald 2006).
Schnelltests, die eine CE-Kennzeichnung tragen und den Anforderungen der Europäischen Verordnung für in-vitro-Diagnostika entsprechen, gelten als sicher und zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität. Schnelltests der 4. Generation, die auch die p24-Antigen-Komponente erfassen, sind früheren Tests überlegen (Chetty 2012, Fitzgerald 2017). Die Sensitivität bleibt jedoch bei der akuten HIV-Infektion vor Serokonversion mangelhaft (Kilembe 2012, Brauer 2013, Lewis 2015, Tan 2016). Schnelltests sollten daher nur zur ersten Orientierung verwendet werden. Zum Ausschluss einer akuten Infektion scheinen sie ungeeignet. Das Ergebnis sollte im Routine-Labor mit einem herkömmlichen HIV-Test bestätigt werden.
Schnelltests sind sinnvoll, wenn das Testergebnis eine unmittelbare Konsequenz hat: bei Notfalloperationen, Nadelstichverletzungen oder Schwangerschaften mit unbekanntem HIV-Status bei Entbindung. In solchen Notfallsituationen sollte das koope-

rierende Labor informiert werden: auch das Ergebnis eines konventionellen HIV-Tests kann innerhalb nur einer Stunde nach Probeneingang verfügbar sein. Schnelltests sind auch sinnvoll in Ländern mit mangelnder medizinischer Infrastruktur sowie im Rahmen niedrigschwelliger Testangebote.
Der erste HIV-Schnelltest zur Eigenanwendung (Selbsttest) wurde in den USA bereits im Jahr 2012 zugelassen. In Deutschland sind Selbsttests seit 2018 in Apotheken und Drogerien erhältlich. Eine Liste CE-zertifizierter Tests ist unter www.pei.de zu finden. Angesichts vieler nicht diagnostizierter Infektionen und positiver Erfahrungen aus anderen Ländern sind Selbsttests eine sinnvolle Ergänzung bestehender Testangebote. Trotz vieler Bedenken (fehlende Möglichkeit einer unmittelbaren Bestätigung bzw. Beratung, zudem mögliche Anwendungsfehler mit dem Risiko falsch-negativer Ergebnisse) kann die Testbereitschaft von Menschen erhöht werden, die durch das bisherige Beratungs- und Testangebot nicht erreicht wurden.

Das „diagnostische Fenster“

Als „diagnostisches Fenster“ bezeichnet man die Zeitspanne zwischen Übertragung eines Erregers und dem erstmaligen Auftreten labormedizinisch messbarer Infektionsmarker wie Antikörper, Antigen oder Nukleinsäure. Im Fall einer HIV-Übertragung beginnt die Antikörperproduktion frühestens nach zwei Wochen. Nach vier Wochen sind in 60–65 %, nach sechs Wochen in 80 %, nach acht Wochen in 90 % und nach zwölf Wochen in 95 % spezifische Antikörper nachweisbar. Eine „seronegative“ HIV-Infektion ist eine absolute Rarität (Spivak 2010). Das p24-Antigen kann etwa fünf Tage vor Serokonversion (dem erstmaligen Auftreten von spezifischen Antikörpern) nachgewiesen werden. Frühester Labormarker ist die HIV-RNA, die etwa sieben Tage vor dem p24-Antigen und bereits zwei Wochen nach Infektion nachgewiesen werden kann (Fiebig 2003). Ein negatives PCR-Ergebnis zu diesem Zeitpunkt schließt eine Übertragung jedoch nicht sicher aus.
Ein negatives Ergebnis im Suchtest spricht gegen das Vorliegen von HIV-Antikörpern und p24-Antigen zum Untersuchungszeitpunkt. Entsprechend gilt die Person als HIV-negativ. Die Sicherheit dieses Ergebnisses hängt aber insbesondere vom zeitlichen Abstand zum möglichen Übertragungsereignis ab. Dies hat wichtige Konsequenzen:

1. Ein HIV-Test unmittelbar nach Exposition ist nicht aussagekräftig, da noch keine Antikörper gebildet wurden. Er ist frühestens in der 3. Woche sinnvoll, es sei denn, es soll z.B. nach Nadelstichverletzung belegt werden, dass zum Expositionszeitpunkt keine HIV-Infektion vorlag.
2. Leitlinien (Gökengin 2014, DVV/GfV 2015) zufolge kann eine HIV-Infektion 6 Wochen nach Exposition mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, sofern Tests mindestens der 4. Generation verwendet werden. Bei einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) beginnt das Zeitfenster erst ab PEP-Ende. Bei Immundefekten oder Vorliegen anderer sexuell übertragbarer Infektionen empfiehlt sich eine Kontrolluntersuchung nach 12 Wochen. Bei HIV-Tests der 3. Generation oder Schnelltests beträgt das diagnostische Fenster grundsätzlich 12 Wochen.
3. Ein negatives Testergebnis ist nur dann ausreichend sicher, wenn innerhalb des diagnostischen Fensters keine erneute Exposition vorlag.

Diagnostik bei Schwangeren und Neugeborenen

Durch eine rechtzeitige Diagnose und Therapie lässt sich eine Mutter-Kind-Übertragung fast immer verhindern (Gingelmaier 2005). Die aktuellen Mutterschafts-Richtlinien (2022) sehen vor, dass jeder Schwangeren ein HIV-Test empfohlen wird,

und zwar möglichst früh in der Schwangerschaft. Bei Risikokonstellation (z.B. bei HIV-positivem Partner) ist eine wiederholte Testung empfehlenswert. Dem HIV-Test sollte eine ärztliche Beratung vorausgehen. Im Mutterpass wird nur die Durchführung, nicht aber das Ergebnis dokumentiert.
Bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter können maternale Antikörper bis zum Alter von 18 Monaten nachweisbar bleiben. Sie werden ab der 32. Schwangerschaftswoche transplazentar übertragen, vermitteln jedoch keinen Nestschutz. Ein serologischer HIV-Test allein ist zum Nachweis bzw. Ausschluss einer vertikalen HIV-Transmission nicht ausreichend, da in jedem Fall ein positives Ergebnis zu erwarten ist (Read 2007). Nach der Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (2020) sind zum Ausschluss einer Übertragung mindestens zwei negative PCR-Ergebnisse erforderlich. Die erste HIV-PCR sollte nach dem ersten Lebensmonat durchgeführt werden (Sensitivität 96 %, Spezifität 99 %), die zweite wegen der annähernd hundertprozentigen Sensitivität und Spezifität nach dem dritten Lebensmonat. Eine vertikale Transmission kann labordiagnostisch allerdings nur ausgeschlossen werden, wenn nicht zwischenzeitlich ein erneutes Infektionsrisiko durch Stillen bestand. Auch bei negativen PCR-Befunden sollte das Verschwinden der mütterlichen Antikörper mindestens einmal dokumentiert werden. Im positiven Fall muss das Ergebnis durch die Untersuchung einer Zweitprobe bestätigt werden.

Diagnostik bei beruflicher Exposition

Nach Nadelstichverletzung oder anderer beruflicher Exposition sollte bei der Indexperson eine Hepatitis B und C sowie eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden (Einwilligung der Indexperson!). Im Fall der HIV-Infektion erfolgt dies mittels Suchtest. Aufgrund der eventuell notwendigen Postexpositionsprophylaxe (PEP) ist jede Nadelstichverletzung ein Notfall: Je früher die PEP beginnt, desto höher sind die Erfolgsaussichten. Nach der Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition (2022) sollte innerhalb von 24 Stunden begonnen werden, idealerweise innerhalb von 2 Stunden. Ist ein kurzfristiges Ergebnis eines Suchtests oder ein Schnelltest nicht verfügbar, kann im Zweifel auch mit einer PEP begonnen werden, die im Fall eines negativen Ergebnisses jederzeit wieder beendet werden kann.
Weist eine Indexperson keine mit einem akuten retroviralen Syndrom vereinbarende Symptome auf, schließt ein negativer Suchtest eine Infektion mit hoher Sicherheit aus. Eine HIV-PCR kommt meist nur in Betracht, wenn Anhaltspunkte für eine akute HIV-Infektion der Indexperson bestehen. Liegt dagegen bei der Indexperson eine HIV-Infektion vor oder ist der Status unbekannt, ist bei der exponierten Person ein sofortiger Suchtest ratsam (D-Arzt-Verfahren). Er dokumentiert, dass zum Unfallzeitpunkt keine HIV-Infektion vorlag. Nach den Empfehlungen der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten Kontrollen nach 6 Wochen und 3 Monaten erfolgen. Nach 6 Monaten ist nur eine HCV- und (bei fehlender Immunität) HBV-Diagnostik vorgesehen (Stranzinger 2018).

Meldepflicht

Gemäß §7 Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes ist der direkte und indirekte Nachweis von HIV meldepflichtig. Der Erhebungsbogen wird vom feststellenden Labor zur Verfügung gestellt und muss innerhalb von 14 Tagen an das Robert-Koch-Institut gesandt werden. Für die nicht-namentliche Meldung wird eine Verschlüsselung des Vor- und Familiennamens (jeweils 3. Buchstabe sowie die Anzahl der Buchstaben)

benutzt, um Mehrfachmeldungen zu vermeiden. Auch werden Geburtsdatum, Geschlecht sowie die ersten drei Postleitzahl-Ziffern der Hauptwohnung angegeben. Weitere Angaben beinhalten Testung, Infektionszeitpunkt, Übertragungsweg sowie die Viruslast, CD4-Zellzahl und das klinische Infektionsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose.

Hinweise für die Praxis

• **Rechtliche Situation**: Die HIV-Infektion ist beherrschbar geworden. Trotzdem behält der HIV-Test eine Sonderstellung. Aufgrund möglicher medizinischer, sozialer und rechtlicher Folgen gilt ein Test ohne explizite Zustimmung als Eingriff in das Persönlichkeitsrecht und kann somit juristische Konsequenzen für den beauftragenden Arzt haben. Die schriftliche Einwilligung ist nicht erforderlich; sie sollte jedoch dokumentiert werden. Bei Kindern oder unmündigen Personen müssen Eltern bzw. Sorgeberechtigte zustimmen. In den USA beinhalten die CDC-Empfehlungen, auch um die Testbereitschaft zu erhöhen, inzwischen ein sogenanntes „opt-out"-Screening-Konzept. Dabei wird zwar über einen geplanten HIV-Test informiert, dieser aber grundsätzlich durchgeführt, wenn ihn der oder die Betroffene nicht explizit ablehnt (Branson 2006).
• **Beratung:** Ein HIV-Test sollte von einer vorherigen Beratung und Aufklärung begleitet sein. Diese sollte das Testkonzept (Stufendiagnostik) und seine Grenzen beinhalten, darunter auch den Wert der (häufig nachgefragten) HIV-PCR im Rahmen der Primärdiagnostik (bedingte Eignung für den schnellen Ausschluss einer HIV-Infektion bzw. einer Übertragung). Die häufig hohen Kosten der PCR sind bei entsprechendem Leidensdruck selten abschreckend. Es sollte auf Ergebniskonstellationen und insbesondere auf das „diagnostische Fenster" hingewiesen werden. Der Wunsch nach einem HIV-Test kann auch Anlass sein, über Übertragungsrisiken und andere relevante sexuell übertragbare Infektionen (Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien-Infektion) zu sprechen.
• **Befundmitteilung:** Ein negatives Testergebnis kann ggf. telefonisch mitgeteilt werden, wenn der oder die Betroffene zuvor aufgeklärt wurde. Die Diagnose „HIV" sollte im Idealfall in einem persönlichen Gespräch durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal mitgeteilt werden. Am Telefon kann die Reaktion der Betroffenen nur unzureichend abgeschätzt werden. Es sollten Schwerpunktpraxen und Beratungsangebote (z.B. AIDS-Hilfe) genannt werden. Ebenso sollte ein negativer Bestätigungstest bei reaktivem Suchtest persönlich besprochen werden, um die Möglichkeit einer akuten Infektion zu erörtern. Ein reaktiver Suchtest ohne Bestätigungstest sollte niemals bekannt gegeben werden.

Literatur

Branson BM. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. J Lab Med 2003; 27:288-295.

Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR 2006, 55:1-17.

Brauer M, De Villiers JC, Mayaphi SH. Evaluation of the Determine fourth generation HIV rapid assay. J Virol Methods 2013; 189: 180-183.

Chetty V, Moodley D, Chuturgoon A. Evaluation of a 4th generation rapid test for earlier and reliable detection of HIV infection in pregnancy. J Clin Virol 2012; 54: 180-184.

Chudy M, Weber-Schehl M, Pichl L. Blood screening nucleic acid amplification tests for human immunodeficiency virus Type 1 may require two different amplification targets. Transfusion 2012, 52: 431-439.

Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN). DIN-Norm 58969-41. DIN-Taschenbuch 222: Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, 3. Auflage, Stand 2000. Berlin, Wien, Zürich: Beuth-Verlag.

DVV/GfV. Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis Bundesgesundheitsbl 2015, DOI 10.1007/s00103-015-2174-x

European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2013. Stockholm: ECDPC 2014.

Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implication for diagnosis and staging o of primary infection. AIDS 2003, 17: 1871-1879.

Fitzgerald N, Cross M, O'Shea S, et al. Diagnosing acute HIV infection at point of care: a retrospective analysis of the sensitivity and specificity of a fourth-generation point-of-care test for detection of HIV core protein p24. Sex Transm Infect 2017, 93: 100-101.

Gingelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2005, 65:1058-1063.

Gökengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. Int J STD AIDS 2014, DOI 10.1177/0956462414531244

Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. Current Infectious Disease Reports 2006, 8:125–131.

Kilembe W, Keeling M, Karita E, et al. Failure of a novel, rapid antigen and antibody combination test to detect antigen-positive HIV infection in African adults with early HIV infection. PLoS ONE; 7: e7154.

Lewis JM, Macpherson P, Adams ER, et al. Field accuracy of fourth-generation rapid diagnostic tests for acute HIV-1: a systematic review. AIDS 2015; 29: 2465-2471.

Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers. Curr Opin HIV AIDS 2011, 6:163-168.

Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. PLoS ONE 2010; 5:e11581.

Rabenau HF, Bannert N, Berger A, et al. Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV). Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch Nukleinsäure-Nachweis. Bundesgesundheitsbl 2015, 58: 877-886.

Read JS, Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the US. Pediatrics 2007, 120: e1547-62

RKI. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2019 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2019 mit HIV in Deutschland leben. Ep Bulletin 2020; 48: 3-17.

Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. AIDS 2010; 1407-1414.

Stranzinger J, Wunderle W, Dulon M, et al. Konsenspapier zur Nachsorge von Stich- und Schnittverletzungen mit infektiösem Material. ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2018; 53; 249-255.

Tan WS, Chow EP, Fairley CK, et al. Sensitivity of HIV rapid tests compared with fourth-generation enzyme immunoassays or HIV RNA tests. AIDS 2016; 30: 1951-1960.

Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2010; 304: 321-333.

Vallefuoco L., Mazzarella P, Portella G. Fourth generation assays for HIV testing. Expert Rev Mol Diagn 2016. 16(7): 723-732.

WHO. AIDS: Proposed criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLVII. Bull World Health Organ 1991; 69(1):127-129.

Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. Exp Rev Mol Diagn 2007,7: 237–4

3. Pathophysiologie der HIV-Infektion

HENNING GRUELL, PHILIPP SCHOMMERS, FLORIAN KLEIN

Struktur und Aufbau

HI-Viren gehören innerhalb der Familie der Retroviren zur Gattung der Lentiviren. Zwei HIV-Typen (HIV-1 und HIV-2) werden unterschieden. Diese weisen einen ähnlichen Aufbau und eine Nukleinsäure-Identität von etwa 50 % auf, sind jedoch mit erheblich unterschiedlichen typischen Krankheitsverläufen assoziiert. HIV-2 (siehe Kapitel *HIV-2*) ist in Westafrika endemisch, macht jedoch nur einen geringen Anteil (<5 %) aller weltweiten HIV-Infektionen aus. Daher wird im Folgenden vorrangig auf HIV-1 eingegangen.

Morphologie

Die etwa 100 nm großen HIV-1-Partikel weisen eine Lipoproteinhülle auf, in die als einzige Proteine viralen Ursprungs etwa 12–16 Glykoprotein-Komplexe (envelope, Env) eingebettet sind (Zhu 2006). Bei diesen handelt es sich um Trimere, die sich aus drei Heterodimeren zusammensetzen. Diese Heterodimere werden durch zwei nicht-kovalent verbundene Glykoproteine (gp) ausgebildet, die entsprechend ihrer Molekülmasse (in Kilodalton) als gp120 und gp41 benannt werden.
Neben dem viralen Env-Protein enthält die Virushülle menschliche Proteine, die bei der Ausknospung des Virus („budding“) aus der Virus-produzierenden Wirts-Zelle inkorporiert werden.
Die Innenseite der Virushülle ist durch das Matrixprotein (p17) ausgekleidet. Innerhalb des Virus findet sich das Kapsid (p24) von konischer Gestalt, das die virale Erbinformation u.a. als Schutzstruktur umgibt. Das virale Genom liegt innerhalb des Kapsids in Form von zwei Kopien einzelsträngiger RNA vor, die in einem Protein-Nukleinsäure-Komplex an das Nukleoprotein p7, die Reverse Transkriptase (p66/p51) sowie die Integrase (p32) gebunden sind. Innerhalb des Virions findet sich zudem u.a. die virale Protease, die bei der viralen Ausreifung nach dem Budding eine wesentliche Rolle spielt (Abbildung 1).

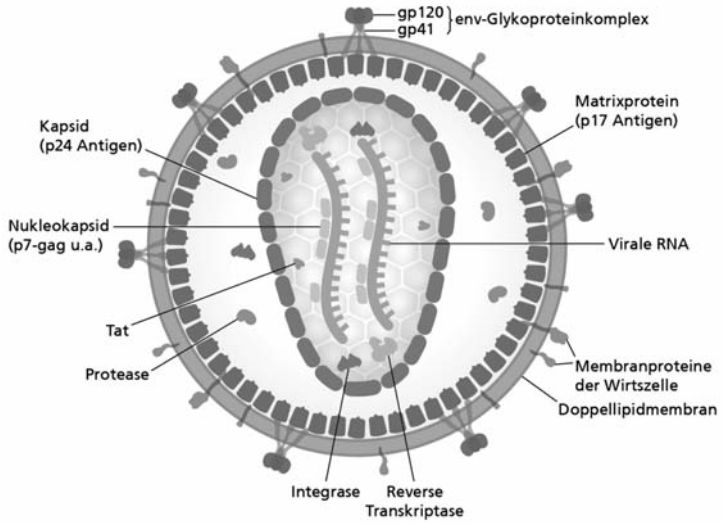


Abbildung 1: Aufbau eines HIV-Virions.

Organisation des viralen Genoms

Retroviren haben einen grundsätzlich ähnlichen Aufbau des Genoms, der sich u.a. durch das Vorliegen mehrerer, teils überlappender, offener Leserahmen zur Transkription unterschiedlicher Gene von einem Nukleinsäure-Strang auszeichnet (Abbildung 2). Dies ermöglicht es, trotz der relativ geringen Genomgröße viele verschiedene Proteine zu kodieren. Die drei wesentlichen Bestandteile des HIV-1-Genoms sind die als *gag* („group-specific antigen"), *pol* („polymerase") und *env* („envelope") bezeichneten Gene. Jedes kodiert für unterschiedliche Proteine, die in Folge alternativen Spleißens, ribosomaler Frameshifts sowie der Spaltung von Vorläufer-Peptiden produziert werden können.
An beiden Enden (5'- und 3'-Ende) des Genoms finden sich sogenannte LTR-Regionen („long terminal repeats"), die u.a. an der Regulation von Transkription und Integration in das Wirtsgenom beteiligt sind.

Virale Proteine

Während durch das ***gag***-Gen insbesondere **Strukturproteine** (p24, p17, p7 und p6) und durch das ***env***-Gen die **Oberflächenproteine** (gp120 und gp41) kodiert werden, handelt es sich bei den Produkten des ***pol***-Gens um die für die Virus-Replikation wesentlichen **Enzyme** Reverse Transkriptase, Protease und Integrase. Diese sind Angriffspunkte mehrerer antiretroviraler Wirkstoffklassen und werden im folgenden Abschnitt ausführlich diskutiert.
Darüber hinaus weist das HIV-1-Genom mehrere Gene auf, deren Produkte für **regulatorische** Prozesse benötigt werden (***tat***, ***rev***), sowie weitere sogenannte **akzessorische** Gene (***nef***, ***vif***, ***vpr***, ***vpu***), deren Produkte ebenfalls bei der Virus-Replikation eine Rolle spielen:

Tat ist an der Initiierung der Virus-Transkription beteiligt.

Rev bindet an das RRE (Rev Response Element) des Genoms und ist am Export viraler mRNA aus dem Zellkern in das Zytoplasma beteiligt.

Nef induziert eine Herabregulation von CD4, CD8, CD28, CD3, SERINC3/5, Tetherin und HLA-Klasse-I-Antigenen an der Oberfläche HIV-1-infizierter Zellen. Hierzu beeinflusst ***nef*** Transportmechanismen innerhalb der Zelle und insbesondere die Formation von Clathrin-umhüllten Vesikeln. Diese werden entweder in ihrer Synthese gestört oder die Vesikel werden lysiert, so dass enthaltene Oberflächenproteine zerstört werden. Eine hierdurch reduzierte Expression der oben genannten Oberflächenmarker verringert die antivirale Immunantwort, erhöht die Infektiosität von HIV und führt zu höheren Replikationsraten (Buffalo 2019).

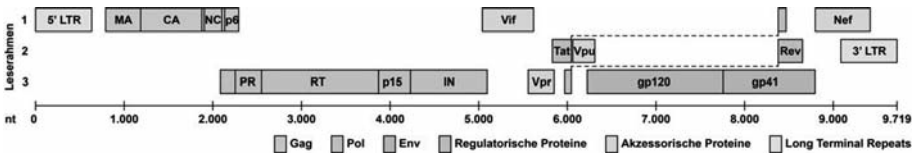


Abbildung 2: Genkarte von HIV-1 mit Angabe kodierter Proteine. Einzelne Genbereiche überlappen auf dem RNA-Strang des Virus und werden von unterschiedlichen Leserahmen transkribiert. Die Gene *gag*, *pol* und *env* kodieren für verschiedene Proteine: Matrix-Protein (MA), Kapsid-Protein (CA), Nukleokapsid (NC), Protease (PR), Reverse Transkriptase (RT), Integrase (IN), Glykoprotein 120 (gp120), Glykoprotein 41 (gp41) sowie weitere Proteine wie p6 und p15. Die regulatorischen Proteine Tat und Rev setzen sich jeweils aus zwei Exonen zusammen (mit gestrichelten Linien verbunden). Die Nummerierung der Nukleotide (nt) basiert auf Referenzvirus-Stamm HXB2.

Vif hemmt die Aktivität von APOBEC3G, einem humanen Enzym, das Mutationen in die virale Nukleinsäure einfügt und diese somit schädigt, siehe unten (Mariani 2003).

Vpr ist unter anderem am Transport des viralen Genoms in den Zellkern beteiligt.

Vpu blockiert die Wirkung des antiviralen Tetherin-Proteins, das an der Zelloberfläche die Virusfreisetzung durch Integration in die Virushülle hemmt. Zudem ist ***vpu*** an der Degradierung von CD4-gp120-Komplexen beteiligt, so dass ausreichend Env-Protein für die Neubildung von Virionen bereit steht (Cullen 1998).

Der Replikationszyklus von HIV-1

Der Eintritt von HIV-1 in die Zielzelle

CD4 als primärer HIV-1-Rezeptor: Das Glykoprotein CD4 ist als Korezeptor gemeinsam mit dem T-Zell-Rezeptor an der Interaktion von CD4-Zellen mit dem MHC-Klasse-II-Komplex auf der Oberfläche Antigen-präsentierender Zellen beteiligt. CD4 findet sich daher insbesondere auf der Oberfläche von T-Helfer-Zellen, wird jedoch u.a. auch auf Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS exprimiert. Die Bindung des viralen Env-Oberflächenproteins an CD4 ist der erste Schritt des viralen Replikationszyklus (Dalgleish 1984) und bestimmt somit auch das Spektrum der durch HIV-1 infizierten Zelltypen (Abbildung 3).

Chemokin-Rezeptoren als HIV-1-Korezeptoren: Die Bindung von HIV-1 an CD4 ist notwendig, jedoch nicht hinreichend für die Infektion einer Zelle. Hierzu bedarf es nach dem Andocken des Virus an CD4 einer zusätzlich Bindung an einen zellulären Korezeptor. Als solche fungieren die humanen Chemokin-Rezeptoren CCR5 und CXCR4 (Doranz 1996, Feng 1996). Verschiedene T-Zell-Populationen unterscheiden sich im Ausmaß der Expression dieser Chemokin-Rezeptoren. So findet sich CCR5 beispielsweise vor allem auf der Oberfläche von Gedächtnis-T-Zellen, während CXCR4 auch auf naiven T-Zellen exprimiert wird. Darüber hinaus kann CCR5 auf der Oberfläche von Makrophagen und dendritischen Zellen nachgewiesen werden.
HIV-1-Varianten können sich bezüglich der Verwendung des für die Infektion notwendigen Korezeptors unterscheiden. Diese als **Tropismus** bezeichnete Eigenschaft wird im Wesentlichen durch Sequenzbereiche im sogenannten V3 loop des Hüllproteins Env bestimmt. Differenziert wird zwischen Viren, die ausschließlich CCR5 als Korezeptor verwenden („R5-trop“), Viren, die auf CXCR4 angewiesen sind („X4-trop“), sowie Viren, die beide Korezeptoren nutzen können („dualer Tropismus“).
Eine Infektion mit HIV-1 erfolgt in aller Regel durch R5-trope Varianten, die in der Anfangsphase der Infektion meist dominieren. Im Infektionsverlauf kann es jedoch zu einem Wechsel zu X4-tropen Viren kommen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert sind.
Die Bedeutung des CCR5-Korezeptors für die Etablierung der HIV-1-Infektion zeigt sich bei Menschen mit einem Defekt im CCR5-Gen. So führt eine Deletion von 32 Basenpaaren im CCR5-Gen (CCR5 Δ32) dazu, dass ein nicht funktionsfähiges CCR5-Molekül ausgebildet wird. Homozygote TrägerInnen dieser Mutation (ca. 1 % Prävalenz in der kaukasischen Bevölkerung) sind gegen eine Infektion mit HIV-1 weitestgehend resistent. Nur vereinzelt wurden Infektionen mit X4-tropen Viren beobachtet (Liu 1996, Naif 2002). Die CCR5 Δ32-vermittelte Resistenz liegt auch dem Behandlungsansatz der wenigen bisher als geheilt bezeichneten HIV-1-PatientInnen zu Grunde (Hütter 2009, Gupta 2020, Hsu 2022). Aufgrund einer schweren hämatologischen Erkrankung waren diese auf eine allogene Stammzelltransplantation angewiesen, für die Stammzellspender mit einer homozytogen CCR5 Δ32-Mutation identifiziert werden konnten. Nach Absetzen der antiretroviralen Therapie ließen sich in keinem der PatientInnen Anhalte für eine fortbestehende Virus-Replikation finden.

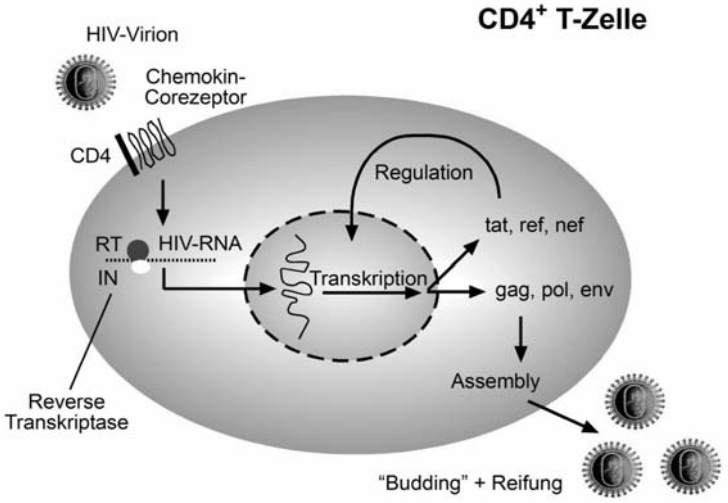


Abbildung 3: Lebenszyklus von HIV. Nach Bindung an die Oberflächen-Rezeptoren fusioniert das Virus mit der Zellmembran. Nach der Freisetzung des Kapsids in das Zytoplasma beginnt die reverse Transkription von viraler RNA in DNA. Diese wird in den Zellkern transportiert (möglicherweise noch im intakten Kapsid) und in diesem durch die Integrase in das humane Genom eingebaut. Von dieser sog. proviralen DNA werden zunächst regulatorische Gene transkribiert, bevor im Verlauf die Transkription und Translation struktureller Proteine erfolgt. Neue Viruspartikel werden an der Zelloberfläche zusammengesetzt und reifen erst nach dem Ausknospen („Budding") vollständig aus.

Heterozygote TrägerInnen von CCR5 Δ32 (etwa 10 % in Europa) weisen eine reduzierte CCR5-Expression auf, die mit einer reduzierten Empfänglichkeit für eine HIV-1-Infektion, einer niedrigeren Viruslast und einem langsameren Krankheitsverlauf assoziiert sind (Dean 1996).

Fusion von HIV-1 mit der Zellmembran: Die Bindung der gp120-Einheit des viralen Hüllproteins Env an den primären Rezeptor CD4 führt zu einer Änderung der strukturellen Konformation von Env. Dieses ermöglicht die zusätzliche Anbindung an den jeweiligen Korezeptor. Durch einen noch nicht vollständig entschlüsselten Mechanismus, der durch die gp41-Einheit des Env-Proteins vermittelt wird, kommt es im Anschluss zu einer Fusion zwischen Virusmembran und Zelle (Shaik 2019).

Die Vorgänge nach dem Viruseintritt

Nach der Membranfusion gelangt das virale Kapsid in das Zytosol und wird entlang von Mikrotubuli in Richtung des Zellkerns transportiert. Nach dem Eintritt in das Zytosol erfolgt ausgehend von den LTR-Regionen des Virus-Genoms die Umwandlung der viralen RNA in doppelstränge DNA durch das Enzym **Reverse Transkriptase** (RT). Dieser Prozess ist äußerst fehleranfällig und führt zur Entstehung von Sequenzmutationen. Die hohe Mutationsrate führt häufig zu Defekten im viralen Genom, so dass die mutierte DNA keine Produktion neuer viraler Partikel ermöglicht. Die Mutationsrate erklärt jedoch auch die große Sequenz-Variabilität von HIV-1 und führt in infizierten Personen zu einer Entwicklung von nah verwandten unterschiedlichen Virus-Varianten **(„Quasispezies").** Der Einbau von Mutationen spielt besonders bei der Resistenzentwicklung gegen Medikamente oder gegen die Immunantwort eine entscheidende Rolle.

Beim sogenannten „uncoating" zerfällt das Kapsid und gibt die virale Erbinformation in Form des Prä-Integrations-Komplexes frei, welcher die Integration der viralen DNA ins humane Genom ermöglicht. Während frühere Studien von einem „uncaoting"

kurz nach dem Eintritt in das Zytosol ausgingen, deuten neuere Daten daraufhin hin, dass dieses erst beim Erreichen des Zellkerns oder sogar innerhalb des Zellkerns stattfindet (Zila 2021). Dies scheint notwendig um die Erkennung viraler Nukleinsäure durch zelluläre „Pattern recognition receptors" (PRRs) zu verhindern. Diesem Zweck dient auch die Bindung von Cyclophilin a an das virale Kapsid kurz nach dem Eintritt in die Zelle (Campbell 2015).
Innerhalb des Zellkerns vermittelt das virale Enzym **Integrase** die stabile Integration der nun als doppelsträngige DNA vorliegenden viralen Erbinformation in das menschliche Genom. Diese Integration scheint nicht in spezifischen chromosomalen Bereichen zu erfolgen, findet sich jedoch gehäuft in Regionen aktiv transkribierter Gene (Schröder 2002). Nach der Integration in das menschliche Genom wird das virale Genom auch als **Provirus** bezeichnet. Von der proviralen DNA erfolgt die Transkription viraler Gene unter Ausnutzung der zellulären Replikationsmechanismen, die durch eine Zellaktivierung (z.B. NF-κB-vermittelt im Rahmen entzündlicher Immunreaktionen) in ihrer Aktivität gesteigert werden können.
Nach der Infektion erfolgt zunächst die Transkription regulatorischer Gene (***tat***, ***rev***, ***nef***), während ***gag***, ***pol*** und ***env*** erst im Verlauf abgelesen werden. Die Generierung struktureller Proteine erfolgt im Zytoplasma mittels ribosomaler Translation, während für das Hüllprotein Env im rauen endoplasmatischen Retikulum zunächst das gp160-Vorläufprotein gebildet wird. Dieses wird mittels zellulärer Proteasen in die gp120- und gp41-Untereinheiten aufgespalten und schließlich über den Golgi-Apparat zur Zelloberfläche transportiert.
Durch das Zusammenspiel ***gag***-kodierter struktureller Vorläuferproteine, der Zellmembran sowie Zellmembran-integrierter Env-Proteine erfolgt an der Zelloberfläche die Generierung neuer Virus-Partikel („**Assembly**"), die auch die Verpackung zwischenzeitlich generierter vollständiger HIV-1-Genome in Einzelstrang-RNA-Form umfasst. Auch nach der Ausknospung („**Budding**") von der Zelloberfläche erfolgen in den abgesonderten Virus-Partikeln noch Reifungsprozesse, die unter anderem die durch die **Protease** vermittelte Spaltung struktureller Vorläuferproteine umfassen.

HIV-1-Latenz

Auch nach jahrelanger kontinuierlicher Suppression der Viruslast im peripheren Blut führt ein Absetzen der antiretroviralen Therapie fast unweigerlich zu einem „viral rebound" – meist ist die Viruslast innerhalb weniger Wochen wieder im Plasma nachweisbar. Wie bei anderen Retroviren kann die Infektion mit HIV-1 zu einer stabilen Integration der viralen Erbinformation in das menschliche Genom führen. Die Transkription proviraler DNA und anschließende Produktion viraler Partikel führt normalerweise zum raschen Tod infizierter Zellen. In einigen Fällen kann sich jedoch eine latente Infektion manifestieren, wie es auch für andere Viren (z.B. Herpes-Viren) beobachtet wird. In dieser Form des virologischen Ruhezustands erfolgt keine Produktion viraler Partikel und die infizierte Zelle ist durch die virale DNA, die auch in nicht-integrierter Form persistieren kann, nicht unmittelbar beeinträchtigt. Darüber hinaus können diese Zellen nur schlecht vom Immunsystem erkannt werden, da sie keine viralen Antigene präsentieren.
Da HIV-1 auch sehr langlebige Zellen (z.B. Gedächtnis-T-Zellen) infiziert, kann dieses Reservoir an infizierten Zellen über viele Jahre persistieren. Nach einer Aktivierung latent infizierter Zellen, zum Beispiel im Rahmen inflammatorischer Reaktionen, kann es zu einer Aufnahme der Transkription der proviralen DNA mit anschließender Produktion viraler Partikel kommen. Basierend auf der beobachteten Halbwertszeit des im Blut zirkulierenden Reservoirs an latent infizierten Zellen in ART-behandelten PatientInnen (44 Monate, Finzi 1999) wurde berechnet, dass eine kontinuierliche und vollständige Suppression der Virusreplikation über mehrere Dekaden (etwa

50–60 Jahre) notwendig wäre, um eine (wohlgemerkt) theoretische Eradikation dieses Reservoirs zu erreichen. Somit stellt das Reservoir latent infizierter Zellen die entscheidende Hürde für die Heilung der HIV-1-Infektion dar.

HIV-1 und das Immunsystem

Das Immunsystem spielt im Rahmen der HIV-1-Infektion eine ganz besondere Rolle. Die wesentlichen klinischen Manifestationen sind durch die direkte und indirekte Schädigung des Immunsystems bedingt, dessen Schwächung das Auftreten opportunistischer Infektionen und HIV-assoziierter Erkrankungen bedingt. Während die Zahl der CD4-T-Helfer-Zellen als Surrogatparameter für die Schädigung des Immunsystems eine hohe prognostische und klinische Relevanz hat, schädigt das HI-Virus auch andere Bestandteile des Immunsystems. Obwohl es der Immunantwort nicht gelingt, das Virus nach der Etablierung der HIV-1-Infektion zu eliminieren, kann die immunologische antivirale Aktivität den Verlauf der Erkrankung erheblich beeinflussen. So steht insbesondere die spontane Kontrolle der Viruslast im Blut mit der Immunantwort in Zusammenhang. Dabei unterscheidet man **Long-Term Non-Progressors** (LTNPs, Häufigkeit ca 10 %) und **Elite Controller** (<1 %). LTNPs haben ohne Therapie eine nachweisbare, jedoch geringe Viruslast von <2.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ohne ART, Elite Controller sogar eine negative HIV-1 RNA im peripheren Blut.
Aufgrund der hohen Bedeutung des Immunsystems für die HIV-1-Infektion soll im Folgenden auf einzelne Bestandteile näher eingegangen werden.

Angeborenes Immunsystem

Das angeborene Immunsystem ist die erste, relativ unspezifische, aber sehr schnell aktive Verteidigungslinie des Körpers gegen Erreger. Obwohl die angeborene Immunität sich nicht gezielt an einen Erreger anpasst, interagiert sie mit Teilen des adaptiven Immunsystems und hat somit auch für dieses eine große Bedeutung.

Dendritische Zellen

Dendritische Zellen (DC) sind eine heterogene Gruppe myeloider oder lymphoider Zellen, deren wesentliche Funktion die HLA-Klasse-II-vermittelte Präsentation von Antigenen an andere Immunzellen wie T-Helfer-Zellen darstellt (Wu 2006). Auch wenn sich DCs nur relativ schlecht durch HIV-1 infizieren lassen, können sie im Rahmen der Etablierung der HIV-1-Infektion bei der Transmission über die DC-reichen Schleimhäute eine Rolle spielen. So vermögen sie HI-Viren in Vesikeln aufzunehmen, ohne selbst infiziert zu werden. Durch eine Migration in T-Zell-reiche lymphatische Gewebe und Ausscheidung der Vesikel können im Anschluss CD4 T-Zellen infiziert werden („trans-infection") (Wu 2006). Ebenfalls möglich ist es, dass DCs selbst infiziert werden und virale Partikel produzieren. Plasmazytoide DCs, eine seltene Form dendritischer Zellen im Blut, können durch den Kontakt mit HIV-1 stark aktiviert werden und über die Produktion von pro-inflammatorischem Interferon-α zu einer mittelfristig schädigenden Immunaktivierung beitragen (Fonteneau 2004).
Follikuläre dendritische Zellen (fDCs) stellen einen von den anderen dendritischen Zellen getrennt zu betrachtenden Zelltyp dar. Sie reichern sich in Lymphfollikeln an und interagieren mit B-Zellen in den Keimzentren. Anders als die sonstigen dendritisched Zellen stammen sie jedoch nicht von hämatopoetischen Stammzellen ab und weisen keine HLA-Klasse-II-Moleküle auf. Dennoch spielen fDCs in der HIV-1-Infektion eine besondere Rolle, da sie vermutlich über lange Zeiträume intakte Viruspartikel an ihrer Oberfläche festhalten können, die in der Folge andere Zielzellen infizieren oder stimulieren können (Smith 2001).

Restriktionsfaktoren

In den letzten Jahren wurden zunehmend intrazelluläre Mechanismen bekannt, die zur Abwehr von HIV-1 dienen. Diese Restriktionsfaktoren befinden sich auf der Zellmembran, in Vesikeln oder im Zytosol und initiieren antivirale Mechanismen. Gegen viele dieser Restriktionsfaktoren kann HIV jedoch auf seine akzessorischen Proteine zurückgreifen, um dennoch eine effektive Replikation sicherzustellen. Zu den wichtigsten Restriktionsfaktoren zählen:

APOBEC3G („Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G") führt unspezifisch zur Degradation viraler DNA, indem Cytosin zu Uracil deaminiert wird. Dadurch entstehen vermehrt G-zu-A-Mutationen mit Stop-Codons. Oft kommt es jedoch schon vorher zu einem DNA-Abbau, da Uracil durch Uracil-DNA-Glycosidase verändert und das virale Genom dann Ziel spezifischer Endonukleasen wird (Sauter 2018).

CARD8 („Caspase recruitment domain–containing protein 8") kann die Aktivität der HIV-Protease erkennen und im Anschluss einen Zelltod infizierter Zellen induzieren. Da die HIV-Protease im Zytosol infizierter Zellen üblicherweise inaktiv ist und seine Aktivität erst im Virion aufnimmt, kann HIV diesen Erkennungsmechanismus jedoch umgehen. Durch eine gezielte intrazelluläre Aktivierung der HIV-Protease könnte es möglich werden, die Wirkung von CARD8 therapeutisch zur Eliminierung infizierter Zellen auszunutzen (Wang 2021).

BST-2 („bone marrow stromal antigen 2", auch Tetherin oder CD137 genannt) wird als Antwort auf Interferon auf der Zelloberfläche exprimiert. Es verhindert das Budding neu produzierter unreifer Viruspartikel. Zudem kann BST-2 neu entstandene Virione internalisieren und sie Endosomen/Lysosomen zuführen, welche die Viren zerstören können. **BST-2** wirkt selbst als PRR und kann eine Zytokinausschüttung initiieren.

IFI16 („Interferon-Gamma Induced Protein 16") und **cGAS** („Cyclic GMP-AMP synthase") erkennen die DNA-Produkte der Reversen Transkriptase im Zytosol. cGAS bildet daraufhin cGAMP, welches über STING („stimulator of interferon genes") die Interferonbildung der Zelle aktiviert und somit die Bildung anderer interferon-stimulierter Proteine steigert (Altfeld 2015).

MX2 („MX Dynamin Like GTPase 2") interagiert im Inneren der Zelle direkt oder über CypA mit dem HIV-Kapsid und verhindert dessen Uncoating bzw. den korrekten Import der viralen DNA in den Zellkern. Zudem scheint MX2 wichtig zu sein für die Aktivität von SAMHD1. Die genaue Interaktion beider Faktoren ist jedoch noch weitestgehend unklar (Kane 2013).

RIG-I („retinoic acid-inducible gene I") befindet sich im Zytosol und kann sowohl virale RNA des einfallenden HI-Virus als auch neu produzierte virale mRNA erkennen. Durch eine Protease-vermittelte Degradierung von RIG-I kann HIV dieser Erkennung jedoch entkommen (Bergantz 2019).

SAMHD1 („SAM domain and HD domain-containing protein 1") inhibiert die HIV-1-Replikation, wahrscheinlich durch Depletion des intrazellulären Pools an Deoxynukleosid-Triphosphate. *Vpx,* das jedoch nur bei HIV-2 und SIV vorkommt, kann diesen Effekt offenbar aufheben, indem es den proteosomalen Abbau von SAMHD1 fördert (Lahouassa 2012).

SERINC3 und **SERINC5** („serine incorporator 3/5") sind Oberflächenproteine der Zelle, die Teil der Membran neu entstehender Viren werden und die Neuinfektion weiterer Zellen verhindern. Das Einbauen von SERINC3/5 in die Virusmembran wird jedoch vom HI-Virus durch Nef verhindert. Dieses führt die SERINC3/5-Proteine den Lysosomen zu. Man vermutet, dass dieser Resistenzmechanismus eine der wichtigsten Funktionen von Nef ist (Usami 2015).

TRIM5α („tripartite motif-containing protein 5 α") erkennt das HIV-Kapsid und führt zu einem rascheren „uncoating", mit der Folge, dass andere PRRs die virale RNA/DNA besser erkennen. Ein weiterer, kürzlich entdeckter Restriktionsfaktor, der das Kapsid (vor allem von HIV-2) erkennt, ist NONO (Lahaye 2018).

ZAP („Zink-Finger-Antiviral Protein") erkennt im Zytosol die neu gebildete virale mRNA und zerstört diese (Zhu 2011).

Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen)

NK-Zellen sind lymphatischen Ursprungs, verwenden jedoch keine antigen-spezifischen Rezeptoren zur Erkennung von Pathogenen und werden der angeborenen Immunität zugerechnet. Sie exprimieren verschiedene aktivierende Rezeptoren, über die sie unter anderem zelluläre Stress-Signale erkennen können. Darüber hinaus weisen sie inhibierende Rezeptoren wie z.B. KIRs (killer cell immunoglobulin-like receptors) auf, die mit HLA-Klasse-I-Molekülen interagieren. Die Assoziation von günstigen Krankheitsverläufen mit HLA-Allelen (s.u.), die als NK-Zell-Liganden fungieren, unterstreicht die Bedeutung von NK-Zellen (Flores-Villanueva 2001).
Aktivierte NK-Zellen können über verschiedene Mechanismen zu einer Elimination HIV-1-infizierter Zellen führen. So führt die Ausschüttung von Perforin und Granzym zur Apoptose der angegriffenen Zelle. Diese zytotoxische NK-Zell-Aktivität kann auch durch Antikörper vermittelt werden, welche HIV-1-infizierte Zellen markieren und über ihre Fc-Domänen mit dem aktivierenden Fc-Rezeptor auf der Oberfläche von NK-Zellen interagieren (s. auch Abschnitt *Humorale Immunantwort*). Darüber hinaus können NK-Zellen u.a. die antivirale Immunantwort durch die Ausschüttung von Zytokinen wie Interferon-γ modulieren und über die Sekretion von Chemokinen wie MIP-1β die Anbindung von HIV-1 an Ko-Rezeptoren inhibieren.

Adaptive Immunantwort

Die adaptive (oder „erworbene") Immunität ermöglicht eine sich an den Krankheitserreger anpassende Immunantwort. Die dafür notwendige enorme Vielfalt der Antigen-Rezeptoren wird durch ein Rearrangement verschiedener Gen-Abschnitte und zusätzliche somatische Mutationen ermöglicht.

Das HLA-System

Das System der humanen Leukozytenantigene (HLA, auch als MHC bezeichnet, major histocompatibiliy complex) umfasst eine Gruppe von Oberflächen-Rezeptoren, welche Antigene an T-Zell-Rezeptoren präsentieren. Sie werden auf dem Chromosom 6 kodiert. Für die Antigen-Präsentation sind die HLA-Klassen I und II bedeutsam, die sich strukturell und funktionell unterscheiden (Klein 2000). HLA-Klasse-I-Moleküle kommen auf fast allen kernhaltigen Zellen vor und sind für die Präsentation von Antigenen an zytotoxische T-Zellen von Bedeutung. Bestimmte HLA-Klasse-I-Allele, wie z.B. B*27 und B*57, sind mit einer besseren Kontrolle der HIV-1-Infektion assoziiert, während andere Allele (z.B. HLA-B*07 und B*35) eher mit einer raschen Progression der HIV-Infektion einhergehen (O'Brien 2001, Pereyra 2010). HLA-Klasse-II-Moleküle finden sich auf spezialisierten antigen-präsentierenden Zellen (z.B. B-Zellen, Makrophagen, dendritischen Zellen) und präsentieren Antigene an CD4-T-Helfer-Zellen.

CD8-T-Zellen

CD8-T-Zellen erkennen über ihren T-Zell-Rezeptor spezifische Antigene (wie beispielsweise HIV-1-Peptide), die über HLA-Klasse-I-Moleküle präsentiert werden. Nach einer HLA-vermittelten Aktivierung können CD8-T-Zellen Perforine und Granzyme

ausschütten, die zur Apoptose und somit Elimination viral infizierter Zellen führen können. Sie werden daher auch als zytotoxische T-Zellen bezeichnet. Darüber hinaus können CD8-T-Zellen eine Reihe weiterer pro-inflammatorischer Stoffe sezernieren, darunter z.B. MIP-1β, Interferon-γ, TNF-α und IL-2.
Im Rahmen einer HIV-1-Infektion kommt es nahezu immer zu einer starken Immunantwort durch CD8-T-Zellen gegen eine Vielzahl von Epitopen (Addo 2003). In der Folge werden jedoch virale Varianten selektioniert, die Resistenzmutationen gegen die CD8-T-Zell-Antwort tragen können (Allen 2005). Auch in späten Krankheitsstadien kann häufig noch eine hohe CD8-T-Zell-Aktivität festgestellt werden, die jedoch nicht unbedingt mit wesentlichen antiviralen Effekten einherzugehen scheint, da oft keine Fluchtmutationen mehr induziert werden (Draenert 2004).
Die Entwicklung einer HIV-1-spezifischen CD8-T-Zell-Antwort ist mit der Kontrolle der viralen Replikation in der akuten Phase der HIV-1-Infektion und der Entwicklung des so genannten viralen Setpoints assoziiert, der zunächst relativ stabilen Viruslast nach dem akuten Infektionsgeschehen (Streeck 2009, Collins 2020). Die CD8-T-Zell-vermittelte Immunantwort spielt daher eine große Rolle für das Ausmaß der spontanen HIV-1-Kontrolle und somit den Krankheitsverlauf. Wie oben erwähnt sind bestimmte Allele der HLA-Klasse-I-Moleküle, die mit dem T-Zell-Rezeptor auf CD8-T-Zellen interagieren, mit günstigen oder auch nachteiligen Krankheitsverläufen assoziiert. Im Vergleich zu CD8-T-Zellen von Personen mit typischen Krankheitsverläufen weisen CD8-T-Zellen von Long-Term Nonprogressors oft eine höhere Proliferationsfähigkeit auf (Migueles 2002). Eine mögliche Ursache für die geringere Aktivität von CD8-T-Zellen bei typischem progressivem Krankheitsverlauf könnte eine PD1-vermittelte Immunerschöpfung („exhaustion") sein (Day 2006).

CD4-T-Helfer-Zellen

CD4-T-Helfer-Zellen lassen sich phänotypisch in unterschiedliche Typen einteilen. Zu diesen zählen Th1- (Typ 1-), Th2- (Typ 2-), Th17- (Typ 17-) und (follikuläre) Tfh-Zellen. Das CD4-Oberflächenprotein spielt als Korezeptor eine Rolle bei der Interaktion des T-Zell-Rezeptors mit HLA-Klasse-II-Molekülen. Durch die Sekretion von Zytokinen können T-Helfer-Zellen die Immunantwort gegen Pathogene regulieren. So aktivieren Th1-Zellen über Interferon-γ insbesondere Makrophagen und CD8-T-Zellen, während Th2-Zellen über Interleukin-4 eine Stimulation von B-Zellen bewirken. Th17-Zellen spielen durch die Sekretion von Interleukin-17 eine wichtige Rolle bei der Aktivierung neutrophiler Granulozyten. Zudem sind Th17-Zellen für die Aufrechterhaltung der intestinalen Barrierefunktion, die infolge eines Zellverlustes im Rahmen der HIV-Infektion oft gestört wird (Brenchley 2008). Follikuläre T-Helfer-Zellen spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der B-Zell-Aktivierung in den Keimzentren der Lymphfollikel (Crotty 2019). Einen von den klassischen CD4-T-Helfer-Zellen gesondert zu betrachtenden CD4-T-Zell-Typ stellen regulatorische T-Zellen dar (Tregs), die vor allen Dingen eine supprimierende Wirkung auf das Immunsystem aufweisen. Auch diese Zellen können durch HIV-1 infiziert werden, wobei die Bedeutung einer Infektion und möglichen Depletion dieser Zellen für die HIV-1-Pathogenese noch Gegenstand der Forschung ist.
CD4-T-Helfer-Zellen sind die wohl wichtigsten Zielzellen von HIV-1; der Verlust dieser Zellen ist Ausdruck der zunehmenden Schwächung des Immunsystems. Die Bestimmung der CD4-T-Zellzahl gilt in der klinischen Routineversorgung als wichtigster Surrogatparameter für das Ausmaß der Immunschädigung. Die im Verlauf der HIV-1-Infektion im peripheren Blut typischerweise auftretende **Depletion der CD4-T-Zellen** kann aus unterschiedlichen Gründen auftreten:

- **Apoptose/Pyroptose** als Form eines programmiert ablaufenden Zelltodes, z.B. infolge direkter virus-induzierter zytotoxischer Effekte, zytotoxischer Aktivität von

CD8-T-Lymphozyten oder durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch andere infizierte CD4-T-Zellen in der Umgebung
- Mittel- bis langfristige Schädigung der CD4-T-Zell-Regenerierungskapazität aufgrund des **Lymphozyten-Umsatzes** infolge **Immunaktivierung**
- **Reduzierte Produktion** aufgrund einer HIV-induzierten Schädigung des Thymus sowie des Knochenmarks
- **Umverteilung** von CD4-T-Zellen aus dem peripheren Blut in lymphatische Gewebe

Humorale Immunantwort

Ein wesentlicher Bestandteil des adaptiven humoralen Immunsystems ist die antikörper-vermittelte Immunität. Antikörper werden von Plasmazellen produziert, die sich in den Lymphfollikeln aus aktivierten B-Zellen entwickeln. Über hochvariable Regionen können Antikörper sehr spezifisch an eine Zielstruktur (Epitop) binden. Allerdings weisen Antikörper auch konstante Regionen auf, in denen sich auch die sogenannte Fc-Region (engl, **f**ragment **c**rystallizable) befindet.
Dieser Aufbau erklärt die besondere duale Funktionalität von Antikörpern im Rahmen der Immunantwort: Die Bindung von Antikörpern an Bereiche des HIV-1 Hüllproteins kann dazu führen, dass HI-Viren nicht mehr an die zellulären Oberflächenrezeptoren andocken können. Dadurch kann eine Infektion der Zielzelle verhindert werden und der virale Replikationszyklus wird unterbrochen. Mittels der **Fc-Region** können Antikörper mit anderen Bestandteilen des Immunsystems interagieren (Parsons 2018). Neben einer möglichen Aktivierung des Komplementsystems kann die Bindung der Fc-Region an Fc-Rezeptoren auf Immunzellen eine zelluläre Immunreaktion vermitteln. Zu diesen zellvermittelten Mechanismen zählt die **ADCC** (antibody-dependent cellular cytotoxicity), die z.B. über NK-Zellen zur Elimination HIV-1-infizierter Zellen führen kann. In ähnlicher Weise kann durch Antikörper die Phagozytose, z.B. durch Makrophagen oder dendritische Zellen, gefördert werden (**ADCP**, antibody-dependent cellular phagocytosis).
Praktisch jeder HIV-1-infizierte Mensch bildet innerhalb weniger Wochen Antikörper gegen verschiedene Bestandteile des Virus aus. Diesen Umstand macht man sich im Rahmen der serologischen HIV-Diagnostik zu nutze. Ein großer Teil der Antikörper hat keine direkte Wirkung auf zirkulierende Viren, da er gegen intrazelluläre Proteine gerichtet ist, oder da die Bindung an das virale Hüllprotein Env die Infektion einer Zielzelle nicht verhindert (**nicht-neutralisierende Antikörper**). Darüber hinaus werden jedoch auch **neutralisierende Antikörper** gebildet, deren Aktivität in der Regel relativ spezifisch auf die in der jeweiligen Person zirkulierenden Viren begrenzt ist. Die Entwicklung viraler Fluchtmutationen führt allerdings meist dazu, dass sich eine virale Resistenz gegen die autologe Antikörper-Antwort entwickelt und somit keine Kontrolle des Virusreplikation erreicht werden kann (Overbaugh 2012).
Ein geringer Anteil HIV-1-infizierter PatientInnen (ca. 20 %) entwickelt im Verlauf der Infektion Antikörper, die auch eine Aktivität gegen viele verschiedene HIV-1-Stämme aufweisen (**breit neutralisierende Antikörper**) und in einigen Fällen außerordentlich potent sind (sogenannte elite neutralizer; Häufigkeit ca. 1 %). Diese Antikörper zeichnen sich dadurch aus, dass sie gegen besonders konservierte Bereiche des Env-Oberflächenproteins gerichtet sind und bei besonders geringer Konzentration eine große Anzahl existierender HIV-1-Varianten neutralisieren können (Gruell 2022). Auch in den wenigen Personen, die potente und breit neutralisierende Antikörper ausbilden, zeigen diese aufgrund viraler Resistenzmutationen meist keine wesentlichen Effekte auf die Virus-Kontrolle. Dennoch stellen rekombinant produzierte breit neutralisierende Antikörper eine vielversprechende Option für die Prävention und Therapie der HIV-1-Infektion dar, die sich aktuell in der klinischen Erprobung befindet (siehe Abschnitt „Breit neutralisierende Antikörper“).

HIV-1-induzierte Immundysfunktion

Funktionseinschränkungen lassen sich im Verlauf der HIV-1-Infektion praktisch für alle zellulären Bestandteile des Immunsystems nachweisen. Im Rahmen der Infektion kommt es darüber hinaus zur strukturellen Schädigung wichtiger lymphatischer Gewebe wie beispielsweise der Lymphfollikel (Pantaleo 1993). Diese Veränderungen bedingen das für die fortschreitende HIV-1-Infektion prägende Merkmal der zunehmenden Immunschwäche. Ein großer Anteil der HIV-1-induzierten Schädigungen des Immunsystems ist jedoch vermutlich durch einen zunächst anhaltend hohen Aktivierungszustand des Immunsystems im Rahmen der Infektion bedingt. Die hohe Stimulation des Immunsystems liegt wahrscheinlich auch dem bei einer HIV-1-Infektion erhöhten Risiko für verschiedene Erkrankungen wie kardiovaskuläre oder hepatische Krankheitsbilder zugrunde (Tenorio 2014).
Einen wichtigen Grund für diese Stimulation des Immunsystems liefert die im Rahmen der akuten Infektion erfolgende Depletion an CD4-T-Zellen im lymphatischen Gewebe des Gastrointestinaltrakts (GALT, gut-associated lymphoid tissue). Die durch die T-Zell-Depletion bedingte Schädigung der immunologischen Integrität der mukosalen Barriere kann zu einer erhöhten Transmission pro-inflammatorischer mikrobieller Produkte (z.B. LPS) führen (Brenchley 2006). Durch die anhaltende Stimulation von Immunzellen kann es in diesen zu einer Art Erschöpfungszustand („immune exhaustion“) kommen, der durch eine Abnahme der Proliferationsfähigkeit und Effektor-Funktionen gekennzeichnet ist. Zudem lässt sich typischerweise eine erhöhte Expression anti-inflammatorisch wirksamer Proteine (z.B. PD-1) oder Zytokine (z.B. IL-10) feststellen (Fenwick 2019).

Literatur

Addo MM, Yu XG, Rathod A, et al. Comprehensive epitope analysis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific T-cell responses directed against the entire expressed HIV-1 genome demonstrate broadly directed responses, but no correlation to viral load. J Virol 2003, 77: 2081-2092.

Allen TM, Altfeld M, Geer SC, et al. Selective escape from CD8+ T-cell responses represents a major driving force of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) sequence diversity and reveals constraints on HIV-1 evolution. J Virol 2005, 79: 13239-13249.

Altfeld M, Gale M. Innate immunity against HIV-1 infection. Nat Immunol 2015, 16: 554-562

Bergantz L, Subra F, Deprez E, et al. Interplay between Intrinsic and Innate Immunity during HIV Infection. Cells 2019, 17:8.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nat Med 2006, 12:1365-1371.

Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. Blood 2008, 112:2826-2835

Buffalo CZ, Iwamoto Y, Hurley JH, et al. How HIV Nef Proteins Hijack Membrane Traffic To Promote Infection. J Virol 2019, 26:93.

Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 Capsid: The Multifaceted Key Player in HIV-1 infection. Nat Rev Microbiol 2015, 13: 471-483.

Collins DR, Gaiha GD, Walker BD. CD8+ T cells in HIV control, cure and prevention. Nat Rev Immunol 2020, 20: 471-482.

Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. Immunity 2019, 50: 1132-1148.

Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. Cell 1998, 93: 685-692.

Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984, 312: 763-767.

Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. Nature 2006, 443: 350-354.

Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996, 273: 1856-1862.

Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β-chemo-kine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 1996, 85: 1149-1158.

Draenert R, Verrill CL, Tang Y, et al. Persistent recognition of autologous virus by high-avidity CD8 T cells in chronic, progressive human immunodeficiency virus type 1 infection. J Virol 2004, 78: 630-641.

Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996, 272: 872-877.

Fenwick C, Joo V, Jacquier P, et al. T-cell exhaustion in HIV infection. Immunol Rev 2019, 292: 149-163.

Finzi, D, Blankson, J., Siliciano, J. et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nat Med 1999, 5: 512–517.

Flores-Villanueva PO, Yunis EJ, Delgado JC, et al. Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. Proc Natl Acad Sci U S A 2001, 98: 5140-5145.

Fonteneau JF, Larsson M, Beignon AS, et al. Human immunodeficiency virus type 1 activates plasmacytoid dendritic cells and concomitantly induces the bystander maturation of myeloid dendritic cells. J Virol 2004, 78: 5223-5232.

Gruell H, Schommers P. Broadly neutralizing antibodies against HIV-1 and concepts for application. 54: 101211.

Gupta RK, Peppa D, Hill AL, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5 32/ 32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. Lancet HIV 2020, 7: E340-E347.

Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 delta32/delta32 stem-cell transplantation. NEJM 2009, 360: 692-698.

Hsu J, van Besien K, Glesby MJ, et al. HIV-1 remission with CCR5Δ32Δ32 haplo-cord transplant in a U.S woman: IMPAACT P1107. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 65LB, 2022.

Kane M, Yadav SS, Bitzegeio J, et al. MX2 is an interferon-induced inhibitor of HIV-1 infection. Nature 2013, 502: 563–566.

Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. N Engl J Med 2000, 343: 702-709.

Lahouassa H, Daddacha W, Hofmann H, et al. SAMHD1 restricts the replication of human immunodeficiency virus type 1 by depleting the intracellular pool of deoxynucleoside triphosphates. Nat Immunol 2012, 13:223-228.

Lahaye X, Gentili M, Silvin A., et al. NONO Detects the Nuclear HIV Capsid to Promote cGAS-Mediated Innate Immune Activation. Cell 2018, 175: 488-501.

Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 1996, 86: 367-377.

Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B, et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. Cell 2003; 114: 21-31.

Migueles SA, Alisha C, Laborico W, et al. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. Nat Immunol 2002, 3: 1061–1068.

Naif H, Cunningham A, Alali M, et al. A human immunodeficiency virus type 1 isolate from an infected person homozygous for CCR5D32 exhibits dual tropism by infecting macrophages and MT2 cells via CXCR4. J Virol 2002, 76: 3114 – 24.

O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. Trends Mol Med 2001, 7: 379-381.

Overbaugh J, Morris L. The Antibody Response against HIV-1. Cold Spring Harb Perspect Med 2012, 2: a007039.

Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in ly-phoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993, 362: 355-359.

Parsons MS, Chung AW, Kent SJ. Importance of Fc-mediated functions of anti-HIV-1 broadly neutralizing antibodies. Retrovirology 2018, 15: 58.

Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. Science 2010, 330: 1551-1557.

Sauter D, Kirchhoff F. Multilayered and versatile inhibition of cellular antiviral factors by HIV and SIV accessory proteins. Cytokine Growth Factor Rev 2018, 40: 3-12.

Schröder AR, Shinn P, Chen H, et al. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. Cell 2002, 110: 521–529.

Shaik MM, Peng H, Jianming L, et al. Structural basis of coreceptor recognition by HIV-1 envelope spike. Nature 2019, 565: 318-323.

Smith BA, Gartner S, Liu Y, et al. Persistence of Infectious HIV on Follicular Dendritic Cells. J Immunol 2001, 166: 690-696.

Streeck H, Jolin JS, Ying Q, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1-Specific CD8+ T-Cell Responses during Primary Infection Are Major Determinants of the Viral Set Point and Loss of CD4+ T Cells. J Virol 2009, 83: 7641-7648.

Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. J Infect Dis 2014, 210: 1248-1259.

Usami Y, WU Y, Göttlinger HG. SERINC3 and SERINC5 restrict HIV1 infectivity and are counteracted by Nef. Nature 2015, 526: 218-223.

Wang Q, Gao H, Clark KM, et al. CARD8 is an inflammasome sensor for HIV-1 protease activity. Science 2021, 371, eabe1707.

Wu L, KewalRamani VN. Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. Nat Rev Immunol 2006, 6: 859-868.

Zila V, Margiotta E, Turonová B, et al. Cone-shaped HIV-1 capsids are transported through intact nuclear pores, Cell 2021, 184, 1032–1046.

Zhu P, Liu J, Bess Jr J, et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. Nature 2006, 441: 847-52.

Zhu Y, Chen G, Lv F, et al. Zinc-finger antiviral protein inhibits HIV-1 infection by selectively targeting multiply spliced viral mRNAs for degradation. Proc Natl Acad Sci U S A 2011, 108: 15834-15839.

4. Die akute HIV-1-Infektion

HENDRIK STREECK

Die akute HIV-1-Infektion nimmt aus diagnostischer und therapeutischer Sicht eine Sonderstellung ein. Auch mit Blick auf Impfstoff- und Heilungsforschung ist das wissenschaftliche Interesse besonders groß.
Etwa zwei Wochen nach der Ansteckung treten in 70–80 % vorübergehend Symptome auf. Diese werden häufig mit anderen viralen Erkrankungen („Grippe“ oder Mononukleose) verwechselt, zumal in diesem frühen Stadium oft keine HIV-1-spezifischen Antikörper nachweisbar sind. Die frühe Diagnose ist aus mehreren Gründen bedeutsam: So werden in etwa 50 % aller Neuinfektionen durch frisch infizierte Personen verursacht (Brenner 2007); außerdem hat eine früh begonnene ART langfristige immunologische und virologische Vorteile (siehe unten). Sie kann zudem Resistenzentstehung aufgrund einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP) verhindern (siehe Kapitel *ART und Prävention*).

Definition und Klassifikation

Die „akute“ HIV-1-Infektion (AHI) wird definiert durch entweder eine hohe HIV-1-Viruslast in Abwesenheit eines positiven anti-HIV-1 ELISA – oder bei einem positiven HIV-Test, wenn der Western-Blot in weniger als drei Banden positiv ist.
Von der „akuten“ ist die „frühe“ HIV-1-Infektion (EHI) zu unterscheiden, unter der man eine Infektion innerhalb der letzten sechs Monate versteht. Diese ist unabhängig vom Status der Serokonversion, allerdings muss ein negativer HIV-1-Test in den letzten 6 Monaten dokumentiert sein. AHI und EHI werden unter dem Begriff „primäre HIV-1-Infektion“ (PHI) zusammengefasst. Um frühe Veränderungen im HIV-Reservoir und Immunsystem objektiv vergleichen zu können, wurde eine Klassifizierung eingeführt (Fiebig 2009), die die AHI nach immunpathologischen Merk-

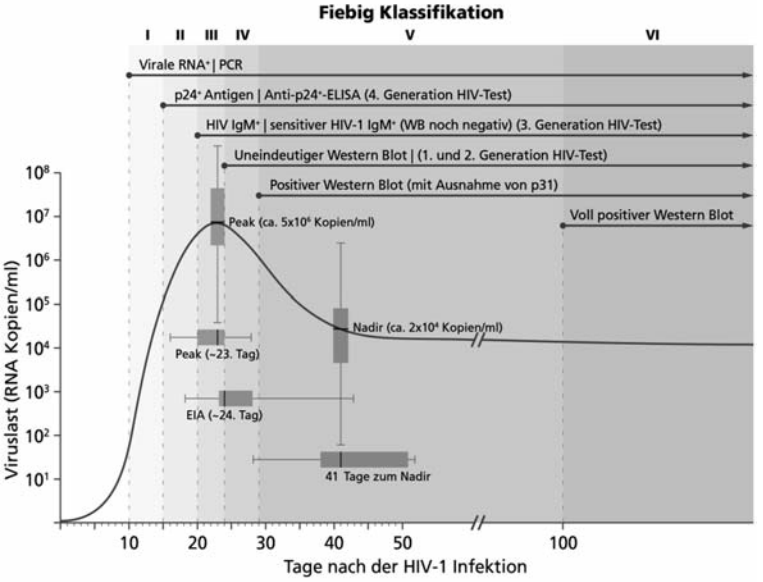


Abbildung 1: Schematischer Verlauf der akuten HIV-Infektion, Fiebig-Stadien. Striche, grau-unterlegte Balken: Median und Interquartilsbereiche nach Robb 2016.

malen unterteilt (Abbildung 1). Dabei entsprechen vereinfacht Stadium I–III der akuten sowie Stadium IV–VI der frühen HIV-1-Infektion. Das System basiert auf einer Unterscheidung von p24 Antigen und anti-p24 Antikörper (HIV-Test der zweiten Generation). Da Tests der vierten Generation p24 Antigen und IgG/IgM Antikörper gleichzeitig detektieren, wurde ein anderes Klassifizierungssystem vorgeschlagen, das die vierte Testgeneration mit einbezieht (Ananworanich 2013). Es unterscheidet drei Stadien: HIV RNA+/4te EIA-/3ter EIA- (Stadium 1); HIV RNA+/4te EIA+/3ter EIA- (Stadium 2); HIV RNA+/4te EIA+/3ter EIA+ (Stadium 3). Ein neues Klassifizierungssystem schließt die Signal-to-Cut-off-Ratio mit ein (Crowell 2021). Diese Klassifizierungen dienen vor allem wissenschaftlichen Fragestellungen; für Diagnostik oder Therapie sind sie weniger wichtig.

Klinik

Die AHI tritt circa 14 Tage nach der Infektion auf (Robb 2016) und ist mit einem schnellen Anstieg der Plasmavirämie assoziiert. Kurz vor und während des Peaks der Viruslast manifestiert sich die AHI meist mit charakteristischen klinischen Symptomen, die nach Stunden bis wenigen Tagen wieder verschwinden (Hecht 2002). In bis zu 94 % werden Symptome (z.B. Lymphknotenschwellung, Tachykardie) festgestellt – und zwar auch dann, wenn die akute Phase subjektiv symptomlos verläuft (Robb 2016). Fieber zwischen 38 und 40 °C besteht für circa 1–8 Tage.

Tabelle 1: Leitsymptome der akuten HIV-1 Infektion, Häufigkeit in % (k.A. = keine Angaben)

Symptom	San Francisco Hecht 2002	Ost-Afrika Robb 2016	Thailand Crowell 2018	San Diego (USA) Hoenigl 2016	Mittelwert
Fieber	80	55	77	77	72
Lymphknotenschwellung	k.A.	9	14	k.A.	12
Hautausschlag	51	k.A.	32	19	34
Orale Ulzera	37	k.A.	23	k.A.	30
Arthralgie	54	k.A.	23	20	32
Pharyngitis	44	18	53	49	41
Appetitverlust	54	k.A.	k.A.	k.A.	54
Gewichtsverlust >2,5 kg	32	k.A.	34	22	29
Abgeschlagenheit	68	42	63	70	61
Kopfschmerzen	54	52	35	k.A.	47
Myalgie	49	k.A.	45	70	55
Husten	k.A.	30	53	k.A.	42
Tachykardie	k.A.	33	29	k.A.	31

Die klinischen Symptome der AHI ähneln denen einer Mononukleose (Cooper 1985), scheinen aber abhängig von Region, HIV-Subtyp sowie bei Männern und Frauen leicht unterschiedlich zu sein (Robb 2016). Auch bestimmt die Höhe der Viruslast während der AHI die Stärke der Symptomatik (Crowell 2018). Personen mit schwerer und lang persistierender Symptomatik zeigen eine schnellere Progression zu AIDS (Keet 1993).

Ein makulopapulärer Hautausschlag tritt bei etwa einem Drittel ca. 48–72 Stunden nach Fieber-Beginn auf, und zwar vor allem am Rumpf, der Halsregion und Gesicht. Weiterhin sind schmerzhafte orale Ulzerationen, Lymphadenopathie, Arthralgien, Pharyngitis, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, aseptische Meningitis und Myalgien (Kahn 1998) beschrieben worden; in seltenen Fällen kann auch eine Myokarditis,

Pankreatitis oder ein Nierenversagen auftreten. In einer Studie zeigten Fieber (80 %) und Abgeschlagenheit (68 %) die höchste Sensitivität für die klinische Diagnose, Gewichtsverlust (86 %) und orale Ulzerationen (85 %) dagegen die höchste Spezifität (Hecht 2002). Die Häufigkeit der beschriebenen Symptome ist aber abhängig davon, warum überhaupt auf eine akute HIV-Infektion getestet wurde. Bei einem Zufallsbefund während einer Routineuntersuchung ist der Verlauf häufig asymptomatisch (Sullivan 2012). Koinfektionen mit anderen sexuell übertragenen Erkrankungen wie Affenpocken (MPXV) oder Gonorrhoe können die akute HIV-Infektion maskieren. Das initiale Viruslast-Maximum wird im Median 14 Tage nach der Infektion erreicht (Robb 2016), typischerweise liegt es bei über 1 Million HIV-RNA Kopien/ml. Das Maximum ist prädiktiv für den weiteren Verlauf der Viruslast und ein entscheidender Faktor für die Langzeitprognose. Der frühe Setpoint der Viruslast wird im Median bereits nach 31 Tagen (18–42 Tage) erreicht, was den Beginn der frühen chronischen HIV-Infektion markiert.

Diagnostik

Obwohl der Großteil der Betroffenen zumindest kurzzeitig Symptome entwickelt, verlaufen diese doch häufig milde, weshalb oft auf Diagnostik verzichtet wird. Die Symptomatik kann außerdem durch eine (v.a. bedarfsorientierte) PrEP maskiert werden. Der Anfangsverdacht stützt sich damit auf eine Kombination von Anamnese und Symptomen, wobei nur ein Nukleinsäuretest die AHI in dieser Phase nachweisen kann. Der HIV-1-Antikörpertest (3. Generation) ist im Schnitt erst nach circa 14 Tagen nach der Infektion positiv und damit häufig erst, wenn die Viruslast wieder abfällt (Robb 2016). Bei PrEP-Anwendern kann die Serokonversion ganz ausbleiben. Alle getesteten Nachweisverfahren für HIV-1-RNA (branched chain DNA, PCR und GenProbe) zeigen eine Sensitivität von 100 %, erbrachten aber in 2–5 % falsch positive Ergebnisse (Hecht 2002). Diese liegen meistens unter 2.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml und somit weit unterhalb der hohen Werte, die normalerweise während der AHI auftreten (in eigenen Studien im Durchschnitt 13 x 10^6 HIV-1-RNA Kopien/ml, mit einer Spannbreite von 0,25–95,5 x 10^6). Die wiederholte Bestimmung der HIV-1-RNA aus der gleichen Probe mit dem gleichen Test führte in allen falsch positiven Fällen zu einem negativen Testergebnis. Im Gegensatz dazu hat der Nachweis von p24-Antigen nur eine Sensitivität von 79 %, bei einer Spezifität von 99,5–99,96 %. Die Diagnose der AHI muss dann innerhalb der folgenden Wochen mit einem positiven Antikörper-Test bestätigt werden.

Derzeit sind vier verschiedene „HIV-Tests" auf dem Markt, mit denen eine HIV-1-Infektion in der frühen Phase unterschiedlich gut diagnostiziert werden kann (siehe Kapitel *HIV-Test*). Die EIA-Tests der ersten und zweiten Generation weisen nur IgG-Antikörper nach, sie werden kaum noch verwendet. Das Zeitfenster zwischen Infektion und positivem Testergebnis wird auf 25–35 Tage geschätzt (Branson 2012). Drittgenerations-EIAs sind etwas sensitiver, weil sie auch IgM-Antikörper nachweisen können, sie scheinen etwa drei Viertel der AHI identifizieren zu können (Hecht 2002). Die Viertgenerations-EIA kombinieren einen Antikörper-EIA mit einem p24 Antigen-EIA. Dadurch werden auch jene Menschen identifiziert, die noch keine Antikörper gebildet haben. Die Zeitspanne zwischen Infektion und frühestmöglicher Diagnose wird zwar auf 15–20 Tage verkürzt (Branson 2012), allerdings öffnet sich ein zweites diagnostisches Fenster, wenn sich für eine kurze Zeit Antikörper und Antigen gegenseitig neutralisieren (Ly 2007).

Während der AHI findet sich häufig ein deutlicher Abfall der CD4-Zellen, aber auch der B-Zellen. Gelegentlich werden so niedrige CD4-Zellzahlen beobachtet, dass bereits zu diesem Zeitpunkt opportunistische Infektionen möglich sind (Gupta 1993).

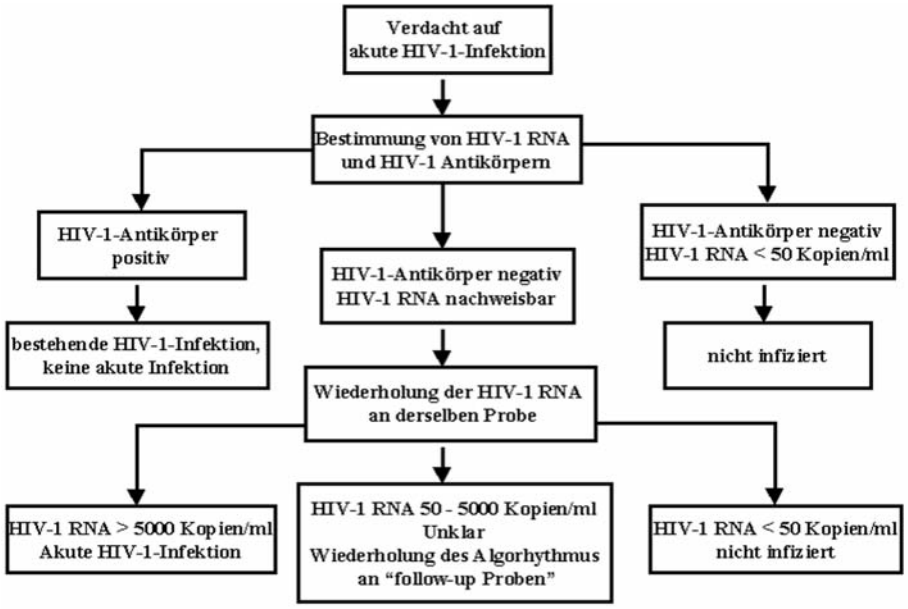


Abbildung 2: Test-Algorithmus bei akuter HIV-1-Infektion.

Obwohl die CD4-Zellzahl nach der Primärinfektion wieder ansteigt, erreicht sie ohne ART nur selten wieder die Ausgangswerte. Im Gegensatz dazu steigt die CD8-Zellzahl deutlich an, was in einer CD4/CD8-Ratio von unter 1 resultieren kann.
Zusammenfassend besteht die wichtigste Aufgabe bei der Diagnose der AHI darin, diese überhaupt als Differentialdiagnose zu berücksichtigen und das Zeitfenster zu beachten, in dem sie noch nicht nachgewiesen werden kann. Der klinische Verdacht erfordert dann einen HIV-1-Test und möglicherweise die wiederholte Bestimmung der HIV-1-Viruslast, wie in Abbildung 2 dargestellt.

Immunologische und virologische Ereignisse

Während der AHI findet eine außerordentlich starke Virusvermehrung statt, und die Viruslast erreicht oft mehr als 100 Millionen HIV-1-RNA-Kopien /ml. Es wird angenommen, dass die anfängliche Interaktion zwischen HIV und seinem Wirt entscheidend ist für den weiteren Verlauf. So ist die Höhe der initialen Viruslast mit der Geschwindigkeit der Rückkehr der Viruslast nach Therapieunterbrechung assoziiert (Colby 2022). Weiterhin bietet diese Phase eine einzigartige Möglichkeit, Determinanten der HIV-Transmission, die Entwicklung und Entstehung der Immunantworten und die Entstehung des viralen Reservoirs zu erforschen.
Im Unterschied zur Hepatitis B oder C ist die AHI mit einer dramatischen Zytokinkaskade assoziiert. Diese verläuft wellenförmig, wodurch unterschiedliche Arme der Immunantworten aktiviert werden (Teigler 2018). Bereits nach sieben Tagen kommt es zum rapiden Anstieg von Zytokinen der angeborenen Immunantwort proinflammatorischen Immunantwort, gefolgt von TNF-alpha und INF-gamma-Signalwegen, wobei einige sehr eng mit steigender Viruslast assoziiert sind (z.B. IP10). Es ist anzunehmen, dass diese Zytokine, auch wenn sie teilweise zur Kontrolle der Infektion dienen, zum großen Teil auch zur Immunpathogenese beitragen (Stacey 2009). Weiterhin werden zytotoxische NK (*natural killer)*–Zellen während dieser Phase akti-

viert (Alter 2007). Diese expandieren und können eine, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität ausüben (Chung 2011). Gegen HIV gerichtete neutralisierende Antikörper werden in dieser Phase meist nicht gefunden. Verschiedene Faktoren können die HIV-1-Replikation in der akuten Phase und somit auch den frühen viralen Setpoint beeinflussen. Hierzu gehört nicht nur die Replikationsfähigkeit („Viral Fitness") des infizierenden Virus (Troyer 2009), sondern auch genetische Faktoren und die verschiedenen Arme der Immunantwort.
Die HIV-1-spezifische zelluläre Immunantwort nimmt eine Schlüsselstellung in der Kontrolle der HIV-Replikation ein: So steht der initiale Abfall der Virämie in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Erscheinen HIV-1-spezifischer CD8-T-Zellen (Koup 1994). Diese können HIV-1-infizierte Zellen direkt durch MHC-Klasse I-restringierte Zytolyse eliminieren oder indirekt durch die Produktion von Zytokinen, Chemokinen oder anderen löslichen Faktoren begrenzen (Yang 1997). Ein weiterer Hinweis auf die antivirale Aktivität HIV-1-spezifischer zytotoxischer T-Lymphozyten (CTL) während der AHI ist die rasche Selektion viraler Spezies mit Mutationen der CTL-Epitope. Diese unter Selektionsdruck entstehenden Spezies können schon wenige Wochen nach HIV-1-Infektion in Menschen nachgewiesen werden und die „virale Fitness" beeinflussen (Price 1997). Dabei scheinen besonders die ersten CD8-T-Zellantworten aus der AHI eine Rolle zu spielen: so haben Personen mit einer starken CTL-Antwort während der AHI einen signifikant niedrigeren frühen viralen Setpoint (Streeck 2009). Kein Zusammenhang zwischen der Breite oder Stärke der CD8-T-Zellantworten und Viruslast konnte hingegen während der chronischen HIV-Infektion gefunden werden (Frahm 2004). Viele dieser frühen CTL-Antworten sind durch HLA-Klasse I-Allele restringiert, die sich günstig auf den weiteren Verlauf der Infektion auswirken, wie zum Beispiel HLA B57 oder HLA B27 (Altfeld 2006). Diese immundominanten protektiven Immunantworten sind gegen Epitope gerichtet, die nicht weit verstreut über das HIV-1-Genom liegen, sondern in Clustern in einer definierten Region von p24 *gag* auftreten (Streeck 2007), einer Region, die wichtig für die Stabilität des HIV-Kapsids zu sein scheint (Schneidewind 2007). Dass besonders die frühen CD8-T-Zellantworten effektiv in der Kontrolle der HIV-Replikation sind, kann an der Präsenz und Hilfe durch antigen-spezifischer CD4-T-Zellen liegen (Schieffer 2014), die jedoch auch bevorzugt durch HIV infiziert werden (Douek 2002). Auch HIV-spezifische CD4-T-Zellantworten mit zytotoxischen Merkmalen expandieren in der akuten Phase der HIV-Infektion. Sie können direkt die virale Replikation beeinflussen (Soghoian 2012). Über die Rolle dieser zytolytischen CD4-T-Zellen ist wenig bekannt; es ist möglich, dass sie die HIV-Infektion in Makrophagen kontrollieren, während CD8-T-Zellen HIV in CD4-T-Zellen inhibieren. Darüber hinaus beeinflussen CD4-T-Zellen über antigen-spezifische IL-21-Sekretion die Effektivität der HIV-spezifischen CD8-T-Zellantwort (Chevalier 2010). Diese Helferrolle ist bisher nur unzureichend verstanden. Überdies zeigen Studien aus dem LCMV-Maus-Modell, dass für Entwicklung und Erhalt einer langlebigen CD8-Gedächtniszellantwort die Präsenz von CD4-T-Helferzellen bereits während der ersten Stunden der Generation neuer CD8-T-Zellantworten notwendig ist (Janssen 2003). Bisher ist jedoch nicht genau bekannt, welche Signale der CD4-T-Zellen für den Erhalt HIV-spezifischer CD8-T-Zellen notwendig sind. Die im Verlauf nachlassende Funktionalität und Effektivität der CD8-T-Zellen korreliert direkt mit der Höhe der Viruslast. Der graduell ablaufende Funktionsverlust konnte in indirekte Korrelation mit der Expression inhibitorischer Rezeptoren gesetzt werden, wie zum Beispiel programmed death-1 (PD-1) (Day 2006), das auf den HIV-spezifischen CD8-T-Zellen heraufreguliert ist. Die Bedeutung der Identifikation solcher Rezeptoren mag in der Erforschung möglicher Immuntherapien liegen, die zum Beispiel über eine Blockade dieser Rezeptoren das körpereigene Immunsystem gegen HIV reaktivieren.

Neben der Immunantwort des Wirts spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle, und zwar sowohl für Suszeptibilität und Resistenz gegen die HIV-1-Infektion als auch für die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression. Der bedeutendste dieser Faktoren ist eine Deletion am Gen des wichtigsten Korezeptors für den Eintritt von HIV-1 in die CD4-T-Zelle, dem CCR5-Chemokin-Rezeptor (siehe Kapitel *Grundlagen* und im ART-Kapitel den Abschnitt *Korezeptorantagonisten*).
Neben Mutationen an Chemokin-Rezeptor-Genen wurden mehrere HLA-Klasse I-Allele sowohl mit niedrigeren viralen Setpoints als auch mit langsamerer Krankheitsprogression assoziiert, wie z. B. HLA B27 und B57 (O'Brien 1997, Kaslow 1996). Im Gegensatz dazu zeigen Personen, die eine bestimmte Isoform von HLA B35 exprimieren (HLA B35px oder HLA B3502/HLA B3503), einen erheblich schnelleren Krankheitsverlauf. Die Ursache dafür ist bisher nicht geklärt.
Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bestimmte *killer-immunoglobulin-like* Rezeptoren (kurz: KIR), die vornehmlich auf NK-Zellen, aber auch auf T-Zellen exprimiert werden, in Kombination mit einer Gruppe von HLA-B-Allelen (Bw4-80I) ebenfalls einen signifikant langsameren Progressionsverlauf haben (Martin 2007), was auf eine Rolle der NK-Zellen in der HIV-Immunpathogenese hindeuten kann. In der Tat können NK-Zellen HIV-infizierte Zellen erkennen, Selektionsdruck ausüben und dadurch entscheidend die virale Replikation beeinflussen (Alter 2011). Dies legt nahe, dass genetische Wirtsfaktoren die klinische Manifestation der AHI beeinflussen. Wirtsfaktoren sind damit wichtige Determinanten für den späteren viralen Setpoint und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression.

Therapie

Die Ergebnisse der START- und TEMPRANO-Studien belegten den Nutzen einer ART eindeutig: Obwohl beide Studien keine spezifischen Informationen über Personen mit einer frühen Infektion sammelte, legen sie nahe, dass die ART generell so früh wie möglich begonnen werden sollte. Wie bei einer chronischen Infektion müssen PatientInnen bereit und in der Lage sein, sich einer Behandlung zu unterziehen. Wenn der ART-Beginn aufgeschoben wird, sind engmaschig Kontrollen wichtig. Für den sofortigen Beginn sprechen mehrere Gründe: zum einen führt eine frühe ART dazu, die symptomatische Phase zu verkürzen und zu mildern. Zum anderen senkt sie das HIV-Transmissionsrisiko, verringert die Zahl infizierter Zellen, erhält HIV-1-spezifische Immunantworten und reduziert möglicherweise langfristig den viralen Setpoint. Kleinere Studien haben gezeigt, dass eine ART in der AHI die HIV-spezifische Immunantworten erhöht und eine langfristige Virussuppression erlaubt.
Darüber hinaus kann durch eine frühe ART eine temporäre Kontrolle der Virusreplikation erreicht (Grijsen 2012) und die CD4-Zellzahl langfristig deutlich erhöht werden (Hecht 2006). Allerdings kommt es später meist wieder zu einem Wiederanstieg der Viruslast (Streeck 2006). In seltenen Fällen lässt sich eine Kontrolle der HIV-Infektion beobachten, auch wenn die ART wieder abgesetzt wird. Diese so genannten posttreatment controller (PTC) sind jedoch selten (Hocqueloux 2010) und nicht durch genetische oder immunologische Merkmale zu erklären (Saez-Cirion 2013).
Weitere Vorteile einer frühen Therapie ist die Begrenzung der viralen Diversifizierung (Delwart 2002) und verbesserte Funktionen des angeborenen und adaptiven Immunsystems (Oxenius 2000, Alter 2005, Moir 2010).
Nicht eindeutig geklärt ist dagegen, wie gut eine frühe antivirale Therapie auch das virale Reservoir begrenzt. Während einige Studien einen Effekt sahen (Ananworanich 2013), zeigten andere paradoxerweise ein größeres Reservoir, je früher mit einer Therapie begonnen worden war. Da bei einem sehr frühen Therapiebeginn das Reservoir in der T-Zellzone liegt und nicht so sehr in den B Zellfollikeln, wird ange-

nommen, dass die fehlenden Immunantworten die infizierten Zellen noch nicht genügend abtöten konnten (Kroon 2022).
Die Intensivierung der frühen Therapie (Mega-HAART) hat weder immunologisch noch auf die Größe des Reservoirs eine Wirkung (Ananworanich 2015).
Die Therapie der akuten HIV-Infektion sollte gemäß Leitlinien erfolgen. Bei PrEP-Anwendern ist zu bedenken, dass sich möglicherweise Resistenzen gegen TDF oder FTC gebildet haben könnten. Aufgrund der hohen viralen Replikation sollte deshalb neben den NRTIs eine Substanz mit hoher Resistenzbarriere eingesetzt werden. Vor Beginn der ART ist eine genotypische Resistenztestung obligat, deren Ergebnis aber nicht abgewartet werden muss – die ART kann bei Bedarf später modifiziert werden. CD4-Zellzahl und Viruslast sollte nach Behandlungsbeginn zunächst engmaschig alle 2 bis 8 Wochen, nach ausreichender Virussuppression unter die Nachweisgrenze alle 3 bis 4 Monate kontrolliert werden. Die ART sollte wie in den Leitlinien für die chronische Infektion auf unbestimmte Zeit fortgesetzt werden.

Literatur

Alter G, Teigen N, Davis BT, et al. Sequential deregulation of NK cell subset distribution and function starting in acute HIV-1 infection. Blood 2005, 106:3366-9.

Alter G, Martin MP, Teigen T, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes. J Exp Med 2007, 204:3027-3036.

Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. Nature 2011, 476:96-100.

Altfeld M, Kalife ET, Qi Y, et al. HLA alleles associated with delayed progression to AIDS contribute strongly to the initial CD8(+) T cell response against HIV-1. PLoS Med 2006, 3:e403.

Ananworanich J, Vandergeeten C, Chomche N, et al. Early ART Intervention Restricts the Seeding of the HIV Reservoir in Long-lived Central Memory CD4 T Cells. Abstract 47, 20th CROI, Atlanta 2013.

Ananworanich J, Fletcher JL, Pinyakorn S, et al. A novel acute HIV infection staging system based on 4th generation immunoassay. Retrovirology. 2013

Ananworanich J, Chomont N, Fletcher JL, Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. J Virus Erad. 2015, 1:116-122.

Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: we can't close the window. J Infect Dis 2012, 205:521-4

Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. J Infect Dis 2007, 195:951-959.

Chung AW, Navis M, Isitman G, et al. Activation of NK Cells by ADCC Responses During Early HIV Infection. Viral Immunol 2011, 24:171-5.

Chevalier MF, Jülg B, Pyo A, et al. HIV-1-specific interleukin-21+ CD4+ T cell responses contribute to durable viral control through the modulation of HIV-specific CD8+ T cell function. J Virol 2011, 85:733-41.

Crowell TA, Ritz J, Coombs RW et al. Novel Criteria for Diagnosing Acute and Early Human Immunodeficiency Virus Infection in a Multinational Study of Early Antiretroviral Therapy Initiation. Clin Infect Dis 2021, 73:e643-e651.

Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1985,1:537.

Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. Nature 2006, 443:350-354.

Delwart E, Magierowska M, Royz M, et al. Homogeneous quasispecies in 16 out of 17 individuals during very early HIV-1 primary infection. AIDS 2002, 16:189-95.

Crowell TA, Colby DJ, RV254/SEARCH010 Study Group, et al. Acute Retroviral Syndrome Is Associated With High Viral Burden, CD4 Depletion, and Immune Activation in Systemic and Tissue Compartments. Clin Infect Dis 2018, 66:1540-1549.

Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. Nature 2002, 417:95-98.

Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 2003; 17:1871-9.

Frahm N, Korber BT, Adams CM, et al. Consistent cytotoxic-T-lymphocyte targeting of immunodominant regions in human immunodeficiency virus across multiple ethnicities. J Virol 2004, 78:2187-2200.

Gray C, Mlotshwa M, Riou C, et al. Human immunodeficiency virus-specific gamma interferon enzyme–linked immunospot assay responses targeting specific regions of the proteome during primary subtype c infection are poor predictors of the course of viremia and set point. J Virol 2009, 83:470-478.

Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. N Engl J Med 1993, 328:288-289.

Grijsen ML, Steingrover R, Wit FW, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. PLoS Med 2012, 9:e1001196.

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002,16:1119-1129.

Hecht FM, Wang L, Collier A, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. J Inf Dis 2006, 194:725-33.

Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. AIDS 2010, 24:1598-601.

Hoenigl M, Green N, Camacho M, et al. Signs or Symptoms of Acute HIV Infection in a Cohort Undergoing Community-Based Screening. Emerg Infect Dis 2016, 22:532-4.

Janssen EM, Lemmens EE, Wolfe T, et al. CD4+ T cells are required for secondary expansion and memory in CD8+ T lymphocytes. Nature 2003, 421:852-856.

Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. New England Journal of Medicine 1998, 339:33-39.

Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. Nat Med 1996, 2:405-411.

Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. AIDS 1993,7:51-57.

Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. J Virol 1994,68:4650-4655.

Kroon E, Chottanapund S, Buranapraditkun S, et al. Paradoxically Greater Persistence of HIV RNA-Positive Cells in Lymphoid Tissue When ART Is Initiated in the Earliest Stage of Infection. J Infect Dis 2022, 225:2167-2175.

Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, Laperche S. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? J Virol Methods 2007, 143:86-94.

Martin MP, Qi Y, Gao X, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. Nat Genet 2007, 39:733-740.

Mdluli T, Li Y, Pinyakorn S et al. Acute HIV-1 infection viremia associate with rebound upon treatment interruption. Med (NY) 2022, S2666-6340

Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann Int Med 1995,122:573-9.

Moir S, Buckner CM, Ho J, et al. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy. Blood 2010, 116:5571-9.

Ngo-Giang-Huong N, Deveau C, Da Silva I, et al. Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001, 15:665-73.

O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. Trends Mol Med 2001,7:379-381.

Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ, et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2000, 97:3382-7.

Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. Proc Natl Acad Sci U S A 1997, 94:1890-1895.

Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. A prospective analysis of acute HIV-1 infection in high-risk adults in Africa and Thailand. NEJM 2016, 374:2120-30.

Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Pathog 2013, 9:e1003211.

Schneidewind A, Brockman MA, Yang R, et al. Escape from the dominant HLA-B27-restricted cytotoxic T-lymphocyte response in Gag is associated with a dramatic reduction in HIV type 1 replication. J Virol 2007, 81:12382-12393.

Schieffer M, Jessen HK, Oster AF, et al. Induction of Gag-specific CD4 T cell responses during acute HIV infection is associated with improved viral control. J Virol 2014, 88:7357-66

Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. J Virol 2009, 83:3719-33.

Streeck H, Jessen J, Alter G, et al. Immunological and virological impact of HAART initiated during acute HIV-1 infection. J Inf Dis 2006, 194:734-739.

Streeck H, Lichterfeld M, Alter G, et al. Recognition of a defined region within p24 gag by CD8+ T cells during primary HIV type 1 infection in individuals expressing protective HLA class I alleles. J Virol 2007, 81:7725-7731.

Streeck H, Jolin JS, Qi Y, et al. Human immunodeficiency virus type 1-specific CD8+ T-cell responses during primary infection are major determinants of the viral set point and loss of CD4+ T cells. J Virol 2009, 83:7641-8.

Soghoian DZ, Jessen H, Flanders M, et al. HIV-Specific Cytolytic CD4 T Cell Responses During Acute HIV Infection Predict Disease Outcome. Sci Transl Med 2012, 4:123ra25.

Sullivan PS, Fideli U, Wall KM, et al. Prevalence of seroconversion symptoms and relationship to set-point viral load: findings from a subtype C epidemic, 1995-2009. AIDS 2012;26:175–84.

Teigler JE, Leyre L, RV254/RV217 study groups et al. Distinct biomarker signatures in HIV acute infection associate with viral dynamics and reservoir size. JCI Insight 2018, 3(10).

Troyer RM, McNevin J, Liu Y, et al. Variable fitness impact of HIV-1 escape mutations to cytotoxic T lymphocyte (CTL) response. PLoS Pathog 2009, 5:e1000365.

Wherry EJ, Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. J Virol 2004, 78:5535-5545.

Yang OO, Kalams SA, Trocha A, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8+ cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. J Virol 1997, 71:3120-8.

Yerly S, Vora S, Rizzardi P, et al. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. AIDS 2001, 15:2287-92.

TEIL 2

Antiretrovirale Therapie (ART)

5. ART 2022/2023

5.1. Historie

CHRISTIAN HOFFMANN

Kaum ein Gebiet der Medizin hat eine ähnlich stürmische Entwicklung erlebt wie die antiretrovirale Therapie. Nach der Ohnmacht der Anfangszeit, den vorsichtigen Hoffnungen mit AZT, das im März 1987 als erstes Medikament eingeführt worden war (Volberding 1990, Fischl 1990), stürzte spätestens 1994 die Concorde-Studie alle Beteiligte in eine mehrjährige Depression. AZT blieb weitgehend wirkungslos. Von der düsteren Stimmung auf der Berliner Welt-AIDS-Konferenz im Juni 1993 redet mancher Teilnehmer noch heute. Infizierte litten, starben. Hospize wurden errichtet, AIDS-Hilfen und Pflegedienste etabliert. Es wurde sich eingerichtet mit AIDS und Tod. Sicher, es gab Fortschritte – Cotrimoxazol, Ganciclovir und Fluconazol retteten kurzfristig Leben, doch noch immer bestimmte Aussichtslosigkeit das Bild.

Dies änderte sich erst im September 1995, als zwei große Studien, DELTA aus Europa und ACTG 175 aus den USA (Delta 1996, Hammer 1996), aufhorchen ließen. Zwei Nukleosidanaloga waren effektiver als eines, auch bei den klinischen Endpunkten. Obendrein liefen seit Monaten die ersten Studien mit Proteaseinhibitoren (PIs), einer neuen Wirkstoffklasse, die im Wissen um die Molekülstruktur von HIV und Protease entwickelt worden war – vorläufige Daten, vermischt mit Gerüchten, machten die Runde. Der Wettlauf zwischen den drei Firmen Abbott, Roche und MSD fand im Herbst 1995 seinen Höhepunkt. Der Aufwand der Zulassungsstudien zu Ritonavir, Saquinavir und Indinavir war enorm. Studien-Monitore „wohnten" wochenlang in den Prüfzentren, bis in die Nacht mussten Tausende Queries beantwortet werden – zwischen Dezember 1995 und März 1996 wurden alle drei PIs in beschleunigten Verfahren zugelassen.

Vielen (auch dem Autor) war allerdings noch nicht klar, was in diesen Monaten wirklich geschah. Zwar hatten sich die AIDS-Raten in vielen Zentren zwischen 1992 und 1996 schon halbiert (Brodt 1997), doch noch immer war AIDS allgegenwärtig, starben viele Betroffene. Es blieben Zweifel. Zu oft hatten vermeintliche Wundertherapien Hoffnungen geweckt. Noch im Januar 1996, bei den 5. Münchner AIDS-Tagen, wurden andere Schwerpunkte gesetzt: Palliativmedizin, Schmerzmanagement, sogar Euthanasie waren die Themen. Hier und da ein paar Beiträge zu „neuen Ansätzen", verhaltener Optimismus blieb das Maximum der Gefühle. Von Durchbruch wagte niemand zu sprechen. Ein paar Wochen später im Februar 1996, auf der 3. CROI in Washington, als Bill Cameron in der Late-Breaker-Session die ersten Daten der ABT-247-Studie herunter nuschelte, stockte vielen der Atem. Elektrisiert erfuhren die ZuhörerInnen, dass die bloße Hinzugabe von Ritonavir-Saft die Todes- und AIDS-Raten von 38 % auf 22 % senkte (Cameron 1998) – sensationelle Zahlen im Vergleich zu allem, was vorher publiziert worden war! Die Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver im Juni 1996, auf der das volle Potential der PIs zutage trat, wurde zur Party. Die Medien berichteten ausführlich über die neuen „AIDS-Cocktails". Der seltsam unwissenschaftliche Begriff der „highly active antiretroviral therapy" (HAART) begann sich zu verbreiten. David Ho, „Mann des Jahres" im Time Magazine 1996, hatte derweil mit seinen bahnbrechenden Studien die Dynamik der Infektion enthüllt (Ho 1995, Perelson 1996). Bereits ein Jahr zuvor hatte Ho den Slogan „hit hard and early" geprägt, und fast alle nahmen ihn nun beim Wort. Im Wissen um den hohen Virus-Turnover gab es keine Latenzphase mehr – und kein Leben ohne antiretrovirale Therapie. Innerhalb von nur drei Jahren, 1994-1997, sank der Anteil unbehandelter PatientInnen in Europa von 37 auf 9 %, während der Anteil der „HAART" von 2 auf 64 % zunahm (Kirk 1998).

Es sah jetzt gut aus. „Sieg über die Seuche?“ titelte der SPIEGEL Anfang 1997. Mit dem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin war im Juni 1996 eine dritte Wirkstoffklasse eingeführt worden. Man hatte jetzt Auswahl. Die meisten PatientInnen schienen die Pillen gut zu vertragen. 20 am Tag? Kein Problem. Wenn es doch half. Und wie! Die AIDS-Zahlen brachen ein. Innerhalb weniger Jahre, zwischen 1994 und 1998, sank die AIDS-Inzidenz in Europa von 30,7 auf 2,5/100 Patientenjahre (Mocroft 2000). Viele gefürchtete opportunistische Infektionen, eben noch allgegenwärtig, schienen zu verschwinden. Hospize, gerade noch mit Spendengeldern hochgezogen, mussten sich umorientieren. Längst verloren Geglaubte zogen wieder aus, begannen sogar wieder zu arbeiten. AIDS-Stationen wurden mit anderen PatientInnen fremdbelegt.

Sicher, so manche(r) Betroffene begann über einen dicken Bauch zu klagen. Aber was war das im Vergleich zu AIDS? Im Juni 1997 veröffentlichte die FDA eine erste Warnung zu Diabetes mellitus unter PIs. Spätestens auf der 5. CROI in Chicago im Februar 1998 bewahrheitete sich eine alte Mediziner-Weisheit: Kein Medikament, das wirkt, ist ohne Nebenwirkungen – es reihte sich Poster an Poster, mit Bildern von Büffelnacken, Storchenbeinen und schmalen Gesichtern. Ein neuer Begriff war geboren: Lipodystrophie. Ein Rückschlag, auch psychologisch. Leitlinien wurden wieder defensiver; „Hit hard but only when necessary“ war das Gebot (Harrington 2000). Laktatazidosen, Nephrolithiasis, Polyneuropathien, Allergien und die kaum beherrschbaren Diarrhoen unter vielen PIs taten ein Übriges – man ließ sich wieder mehr Zeit; 200 CD4-Zellen galten als Grenze für den Therapiebeginn. Waren Therapiepausen die Lösung? ART hatte zu Beginn der Nuller Jahre, obwohl lebensrettend, noch immer keinen besonders guten Ruf.

Doch zum Glück haben sich die Zeiten erneut geändert. Moderne Therapien sind viel besser geworden. Vor allem die Integrasehemmer – mit Raltegravir kam 2007 der erste auf den Markt – haben die ART sehr bereichert. Nebenwirkungen sind immer weniger ein Thema, vor allem die Lipodystrophie ist selten geworden. SMART (2006), HTPN052 (Cohen 2011) oder START (2015) haben eindrucksvoll gezeigt: Jeder Mensch mit einer HIV-Infektion sollte eine ART beginnen und sie nicht mehr unterbrechen. Selbst bei gutem Immunstatus gibt es mit ART weniger AIDS, weniger gesundheitliche Probleme, auch eine bessere Lebensqualität. Und natürlich weniger Transmissionen. ART ist noch immer die beste Prävention. TasP, Treatment as Prevention, ist zu einem festen Begriff geworden.

Die Entwicklung der Therapie bleibt dynamisch. Viele Präparate, lange unverzichtbar, werden aus dem Therapiealltag verschwinden oder sind es bereits. Die Pharmakokinetik wird weiter optimiert, Single-Tablet-Regime sind die Regel geworden. Erste Depot-Spritzen sind im Einsatz, am Horizont werden Antikörper sichtbar. Sie haben das Zeug, die HIV-Therapie zu revolutionieren. Andererseits werden Patente und damit auch Preise und Anreize fallen. Neue Medikamente werden es schwer haben, besser zu sein als das Bestehende.

Was vor noch vor wenigen Jahren utopisch schien, ist dagegen jetzt schon Realität geworden: eine normale Lebenserwartung trotz HIV-Infektion. Das bedeutet aber auch, dass Menschen mit HIV weiterhin über viele Jahrzehnte behandelt werden müssen – eine Herausforderung. Die aktuell komfortable Situation darf kein Anlass sein, sich zurückzulehnen. Es braucht einen Plan B, wenn es keine Heilung geben wird. Neue Medikamente sind erforderlich. Was ist mit Herz, Nieren, Knochen und anderen Organen in einer alternden Population? Auch neue Strategien sind gefragt. Wo kann die Exposition verringert werden? Die Resistenzbarriere einiger neuer Substanzen ist so hoch, dass das Dogma der Dreifachtherapie mittlerweile gefallen ist. Andererseits sollte gerade vor dem Hintergrund einer jahrzehntelangen Therapie jede Resistenz vermieden werden. Sorgfältige Studien sind notwendig, um heraus-

zufinden, bei wem eine Deeskalation möglich ist (und wem sie überhaupt hilft). Und was wird aus dem Plan A, der Heilung? Noch immer können wir die latenten Reservoire, in denen dieses trickreiche Virus überwintert, nicht richtig messen – geschweige denn „auswaschen". Daran wird auch die Gentherapie nichts ändern, die, von unvorsichtigen GrundlagenforscherInnen (mit unvorsichtigen Medien an ihren Lippen) beworben, etwa seit 2016 immer wieder viele Hoffnungen weckt. Mit dem Wissen wächst der Zweifel, das wusste schon Goethe. Die Gentherapie wird nicht die Lösung sein. Andererseits: Wer keine Visionen hat, wird sie nie erreichen. Funktionelle Heilungen in ausgewählten Fällen scheinen zumindest nicht unmöglich – das Kapitel *Heilung* wird wachsen. In der Zwischenzeit aber verfolgen wir den Plan B erst einmal weiter: HIV langfristig in Schach zu halten. Im Folgenden steht geschrieben, wie das geht.

Literatur

Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 1997, 11:1731-8.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9.

Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 2011; 365:493-505

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994, 343:871-81.

Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996, 348: 283-91.

Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323:1009-14.

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 1996, 335:1081-90.

Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. Lancet 2000, 355:2147-52.

Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. N Engl J Med 1995, 333:450-1.

Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995, 373:123-6.

INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med 2015; 373:795-807

Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. AIDS 1998, 12: 2031-9.

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. Lancet 2000, 356:291-6.

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-6.

The SMART Study Group. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. N Engl J Med 2006; 355:2283-2296

Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990, 322:941-9.

5.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht

CHRISTIAN HOFFMANN

Vorbemerkungen

Derzeit (September 2022) sind mehr als 30 Präparate für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Diese stammen aus sechs verschiedenen Wirkstoffklassen:
1. Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
3. Protease-Inhibitoren (PIs)
4. Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten, Attachment- und Fusionsinhibitoren)
5. Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs)
6. Kapsid-Inhibitoren

Mittlerweile gibt es diverse Kombinationspräparate, in denen auch verschiedene Wirkstoffklassen kombiniert werden, in der Regel sind dies 1–2 NRTIs mit jeweils einem NNRTI, PI oder einem INSTI. Da NRTIs und NNRTIs jeweils an der Reversen Transkriptase ansetzen, ergeben sich aktuell somit vor allem vier wichtige Angriffspunkte im Replikationszyklus von HIV (Abbildung 2.1): Der Eintritt von HIV in die Zielzelle, der noch mindestens in drei Unterschritte unterteilt wird, sowie die drei Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease.
In diesem Kapitel werden die nach Wirkstoffklassen geordneten Einzelsubstanzen mit ihren spezifischen Vorzügen und Problemen diskutiert. Primärtherapien, Umstellung, Salvagetherapien und experimentelle Substanzen werden in gesonderten Kapiteln besprochen. Die folgende Tabelle gibt eine erste Übersicht über antiretrovirale Medikamente (Handelsnamen außerhalb Deutschlands in Klammern).

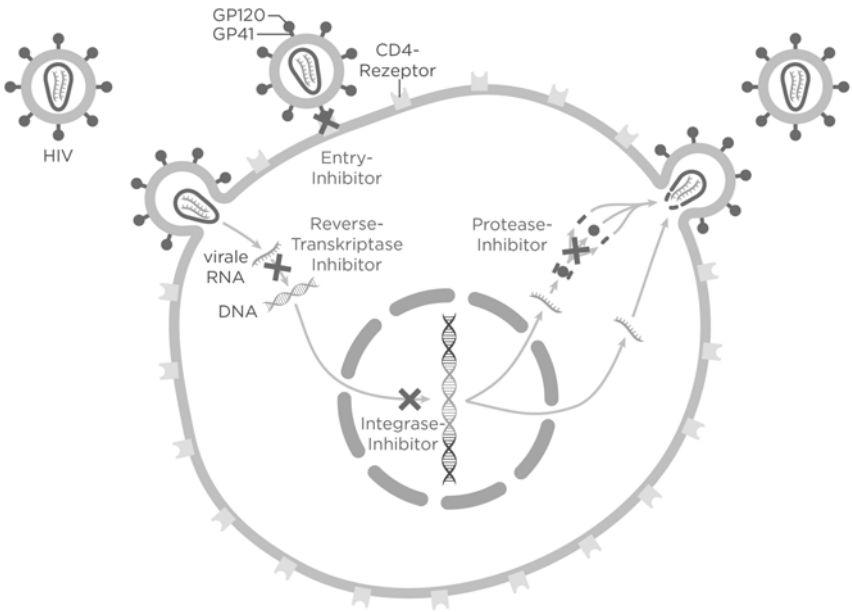


Abbildung 2.1: Angriffspunkte im Replikationszyklus von HIV: Eintritt (Entry), Reverse Transkriptase, Integrase und Protease (Kapsidinhibitoren sind noch nicht berücksichtigt).

Tabelle 2.1: Antiretrovirale Medikamente (Handelsnamen außerhalb D in Klammern)

Handelsname	Abk.	Substanzname	Original-Hersteller	Hinweis
Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)				
Emtriva®	FTC	Emtricitabin	Gilead Sciences	Generika
Epivir®	3TC	Lamivudin	ViiV Healthcare	Generika
Retrovir®	AZT	Zidovudin	ViiV Healthcare	Generika
Viread®	TDF	Tenofovir	Gilead Sciences	Generika
Ziagen®	ABC	Abacavir	ViiV Healthcare	Generika
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)				
Edurant®	RPV	Rilpivirin	Janssen-Cilag	
Intelence®	ETV	Etravirin	Janssen-Cilag	
Pifeltro®	DOR	Doravirin	MSD	
Sustiva® (Stocrin®)	EFV	Efavirenz	BMS/MSD	Generika
Viramune®	NVP	Nevirapin	Boehringer	Generika
Protease-Inhibitoren (PIs)				
Aptivus®	TPV	Tipranavir	Boehringer	Generika
Invirase®	SQV	Saquinavir	Roche	Generika
Kaletra®	LPV	Lopinavir/Ritonavir	AbbVie	Generika
Prezista®	DRV	Darunavir	Janssen-Cilag	Generika
Reyataz®	ATV	Atazanavir	Bristol-Myers Squibb	Generika
Entryinhibitoren				
Celsentri® (Selzentry®)	MVC	Maraviroc	ViiV Healthcare	
Fuzeon®	T-20	Enfuvirtide	Roche	
Rukobia®	FOS	Fostemsavir	ViiV Healthcare	
Trogarzo®	IBA	Ibalizumab	Theratech	Nicht in D
Kapsidinhibitoren				
Sunlenca®	LEN	Lenacapavir	Gilead Sciences	
Integraseinhibitoren (Elvitegravir, Bictegravir nur im Rahmen von Kombinationspräparaten)				
Isentress®	RAL	Raltegravir	MSD	
Tivicay®	DTG	Dolutegravir	ViiV Healthcare	
Vocabria®+Rekambys®	CAB	Cabotegravir+RPV	ViiV Healthcare	Depot
NRTI-Kombinationspräparate				
Combivir®	CBV	AZT+3TC	ViiV Healthcare	Generika
Descovy®	DVY	TAF+FTC	Gilead Sciences	
Kivexa® (Epzicom®)	KVX	3TC+ABC	ViiV Healthcare	Generika
Truvada®	TVD	TDF+FTC	Gilead Sciences	Generika
STR-Kombinationen (Single-Tablet-Regime)				
Atripla®	ATP	TDF+FTC+EFV	Gilead+BMS+MSD	Generika
Biktarvy®	BIC	TAF+FTC+BIC	Gilead Sciences	
Delstrigo®		TDF+3TC+DOR	MSD	
Dovato®		3TC+DTG	ViiV Healthcare	
Eviplera® (Complera®)	EVP	TDF+FTC+RPV	Gilead (+Janssen)	
Genvoya®		TAF+FTC+EVG+COB	Gilead Sciences	
Juluca®		DTG+RPV	ViiV (+Janssen)	
Odefsey®		TAF+FTC+RPV	Gilead (+Janssen)	
Stribild®	STB	TDF+FTC+EVG+COB	Gilead Sciences	
Symtuza®		TAF+FTC+DRV+COB	Janssen (+Gilead)	
Triumeq®	TMQ	ABC+3TC+DTG	ViiV Healthcare	
Booster bzw. Pharmakoenhancer				
Norvir®	RTV	Ritonavir	AbbVie	Generika
Tybost®	COB	Cobicistat	Gilead Sciences	

Wie aus der Tabelle ersichtlich wird, gibt es diverse Single-Tablet-Regime, die eine volle ART-Kombination enthalten. Einige Substanzen fehlen, da sie in Deutschland nicht vertrieben werden. Hierzu zählen Evotaz® (Atazanavir/c), Rezolsta® (Darunavir/c, auch Prezcobix®), Viracept® (Nelfinavir), Rescriptor® (Delavirdin) und Vitekta® (Elvitegravir). In 2022 wurde auch Trogarzo® (Ibalizumab) vom deutschen Markt genommen, es kann allerdings weiterhin für ausgewählte PatientInnen über internationale Apotheken besorgt werden.
Viele andere Präparate sind ganz vom Markt verschwunden, darunter die früher viel verwendeten D-Drugs HIVID® (DDC), Videx® (DDI) und Zerit® (D4T). Ende 2019 wurde der Vertrieb der PIs Crixivan® (Indinavir) und Reyataz® (Atazanavir) eingestellt, 2021 der Vertrieb von Viramune® (Nevirapin) und Aptivus® (Tipranavir). Für einige dieser Substanzen gibt es allerdings weiterhin noch Generika. Trizivir® (AZT+3TC+Abacavir) und Telzir® (Fosamprenavir) werden im Laufe des Jahres 2023 folgen, ebenso möglicherweise weitere PIs.
Im Sommer 2022 wurde mit Lenacapavir ein erster Kapsid-Inhibitor zugelassen, die Indikation ist allerdings auf Personen mit limitierten Optionen beschränkt. Der genaue Wirkmechanismus der Kapsid-Inhibitoren ist noch immer nicht ganz klar, wahrscheinlich werden verschiedene Schritte im Replikationszyklus unterschiedlich stark inhibiert. Obwohl Lenacapavir momentan nur ein Nischenpräparat ist – ein Anfang ist gemacht.

Handelsnamen

Bei der Vergabe von Handelsnamen sind die amerikanische FDA und die europäische EMA leider bisweilen unterschiedlicher Meinung – folglich unterscheiden sich die Handelsnamen zum Teil von Land zu Land. Auch gelten Herstellerrechte zum Teil nicht weltweit. So wird der NNRTI Efavirenz in Deutschland von der Firma BMS unter dem Handelsnamen Sustiva® vertrieben, in Österreich von MSD als Stocrin®. Auch gibt es für fast alle NRTIs und PIs inzwischen Nachahmerpräparate. Selbst das erste STR Atripla® gibt es generisch als Padviram®. Plausible Begründungen auf dem Originalpräparat zu bleiben (nicht „aut idem“) gibt es meist nicht. Mitunter entsteht spätestens dann Gesprächsbedarf, wenn die (dazu verpflichteten) Apotheken ungewohnte Medikamenten-Packungen herausgeben. Ohne vorherige Aufklärung entstehen oft Ängste bei den PatientInnen.

Indikationsbeschränkungen

Zu beachten sind die zum Teil beschränkten Indikationsgebiete. Einige Präparate sind ausdrücklich nicht für die Ersttherapie zugelassen: Maraviroc, T-20, Tipranavir, Etravirin, aber auch das Kombinationspräparat Atripla® oder die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin (Juluca®). Auch die beiden Depotpräparate Cabotegravir (Vocabria®) und Rilpivirin-LA (Rekambys®) bleiben Erwachsenen vorbehalten, die „unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind“ und die keine Resistenzen aufweisen. Die Entry-Inhibitoren Ibalizumab und Fostemsavir sind sogar nur bei multiresistenten Fällen indiziert, in denen „kein anderes supprimierendes Regime zusammengestellt werden kann“.
Der NNRTI Rilpivirin darf grundsätzlich nicht bei hoher Virämie verschrieben werden, Nevirapin nicht bei hohen CD4-Zellen. Bei Abacavir oder Maraviroc sind HLA- bzw. Tropismus-Tests erforderlich. Für Schwangere, Jugendliche und Kinder gelten weitere Beschränkungen, siehe dazu die entsprechenden Kapitel.
Unterschiedliche Dosierungen (Descovy®, aber auch Prezista® oder Isentress®) sind ebenfalls zu beachten, sei es aufgrund von Interaktionen, der Resistenzlage oder einer Niereninsuffizienz (siehe „Medikamente“ am Ende dieses Buches). Angesichts des Kostendrucks ist man gut beraten, sich an die speziellen Indikationsgebiete zu halten.

Vor dem Hintergrund der großen Auswahl ist dies meistens möglich. Man sollte in jeden Fall begründen können (und dokumentieren), warum man ein Medikament außerhalb seines Indikationsgebietes eingesetzt hat, um späteren Regressansprüche zu vermeiden.

Kosten

Antiretrovirale Medikamente waren in Deutschland bislang teuer. In den letzten Jahren ist allerdings viel Bewegung in den Markt gekommen. Mit dem Fall des Patents von Tenofovir-DF (TDF) bzw. TDF+FTC (Truvada®) im Juli 2017 ist ein Preiskampf der Generika-Firmen entbrannt. Befeuert von der Zulassung als PrEP (viele Selbstzahler, öffentlicher Druck) führte dieser Wettbewerb zu einem beispiellosen Preisverfall. TDF+FTC, vor wenigen Jahren noch mit über 800 Euro pro Monatspackung sehr teuer, gibt es heute für rund 40 Euro. Eine Dreifachkombination aus TDF+FTC plus Nevirapin oder Efavirenz ist plötzlich für weniger als 250 Euro/Monat verfügbar, ein Bruchteil des alten Preises – zumindest dann, wenn TDF+FTC und zum Beispiel Efavirenz einzeln gegeben werden. Von den für die HIV-Therapie erwarteten (und normalerweise in anderen Indikationen üblichen) Einsparungen von 20–30 % durch Generika kann so jedenfalls keine Rede mehr sein. Der Fall Truvada® hat andere mitgerissen. Neben den NRTIs, den alten NNRTIs Nevirapin und Efavirenz sind beinahe sämtliche PIs als Generika erhältlich und erheblich im Preis gefallen. Mehr als die Hälfte aller antiretroviralen Substanzen ist damit generisch. Nur für die INSTIs wird es noch etwas dauern, das Raltegravir-Patent gilt noch für 2022/23, das für Dolutegravir noch bis 2026.

In einigen afrikanischen Ländern, Indien oder Thailand hat man sich über Patente hinweggesetzt. Für fast alle Medikamente werden dort inzwischen Generika hergestellt. In den Industrieländern spielen diese Präparate keine Rolle.

Die Kosten variieren in Deutschland weiterhin erheblich. Die gängigen, noch nicht als Generika verfügbaren Therapien kosten zwischen rund 1.400 Euro (Descovy® plus Isentress 600®) und knapp 830 Euro (Delstrigo®) monatlich, die Preise divergieren also weiterhin um mehrere Tausend Euro pro Jahr. Von den STRs sind Atripla® und auch seine Generika groteskerweise am teuersten. Die meisten STRs haben sich bei einem Monatspreis von etwa 800–900 Euro eingependelt.

Es bleibt abzuwarten, welche Auswirkungen dies in naher Zukunft für die ART haben wird. Vor allem wenn die Patente der viel verschriebenen Substanzen fallen. Wird sich die Entwicklung neuer Substanzen überhaupt noch lohnen? Vor dem Hintergrund der bisher strengen Nutzenbewertungen neuer antiretroviraler Medikamente durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) könnte dies unwahrscheinlich werden. Seit 2011 hat es über 20 Nutzenbewertungen im Bereich HIV gegeben, deren Ergebnisse direkt das Verordnungsverhalten der BehandlerInnen beeinflussen. In einigen Bundesländern haben verbindliche Generika-Quoten bereits für Unruhe gesorgt. Es wird zunehmend begründet werden müssen, warum eine Generika-Behandlung bei wem nicht in Frage kommt. Bei den NRTIs gibt es mittlerweile einen Festbetrag, der konkret das Verschreibungsverhalten beeinflusst. Nach dem der GBA keinen Zusatznutzen von TAF+FTC gegenüber TDF+FTC sah, wird seit Juni 2022 der aktuelle Preis von Descovy® (TAF+FTC) von den Krankenkassen nicht mehr in voller Höhe erstattet. Das bedeutet, dass die Differenz durch die PatientInnen ausgeglichen werden muss. Für die meisten nicht machbar: der Unterschied zwischen Descovy® und generischem TDF+FTC liegt bei über 400 Euro pro Monat. Interessanterweise kosten die entsprechenden STRs genau gleich viel, egal ob TAF oder TDF enthalten sind (STRIBILD® und Genvoya®, Eviplera® und Odefsey®).

Werden am Ende Medikamente vom Markt genommen werden, weil es sich nicht mehr lohnt? Das Beispiel Trogarzo® in 2022 wird nicht das letzte bleiben (Theratech-

nologies konnte sich mit dem GBA nicht auf einen Preis einigen und vertreibt Ibalizumab nur noch in Nordamerika). Es besteht kein Zweifel, dass der antiretroviralen Therapie eine Neustrukturierung bevorsteht. Die Zeiten vollkommen freier Therapieentscheidungen sind vermutlich vorbei.

Für eine Therapie multiresistenter Viren kommen jährlich mitunter noch immer mehr als 20.000 Euro zusammen. Auch wenn Deutschland ein vergleichsweise kleiner Markt ist: Es ist wichtig, als BehandlerInnen ein Kostenbewusstsein für die Präparate zu haben. Die Preispolitik der Industrie bleibt allerdings schwer durchschaubar. Rabattverträge mit den Krankenkassen bleiben im Dunkeln. Warum einige direkt konkurrierende Präparate fast auf den Cent genau gleich viel kosten, sich andere Substanzen der gleichen Wirkstoffklasse dagegen erheblich unterscheiden, ist durch Entwicklungskosten allein jedenfalls nicht begründbar. Keine Frage: es wird noch immer viel Geld mit ART verdient. Marktführer Gilead Sciences machte in 2019 von insgesamt 22 Milliarden Dollar Umsatz weltweit immerhin 15 mit HIV-Medikamenten. Der Markt bleibt umkämpft, die noch bestehenden Monopole werden genutzt, solange es noch möglich ist. Innovationen müssen her, um solche Umsätze weiterhin zu generieren. Nicht zuletzt deswegen wird intensiv an neuen Optionen wie Long-acting oder Antikörpern geforscht – sie müssen kommen, wenn Ende dieses Jahrzehnts die großen INSTI-Patente auslaufen.

Bei aller Kostendiskussion dürfen indes zwei Aspekte nicht vergessen werden: Erstens die enormen Entwicklungskosten neuer Medikamente, die von Herstellern teilweise auf über eine Milliarde Dollar geschätzt werden (was freilich auch angezweifelt wird). Ohne Gewinnaussicht würde keine einzige Substanz mehr entwickelt. Die meisten schaffen es ohnehin nie auf den Markt. Selbst eine zugelassene Substanz wie T-20 wird die Entwicklungskosten, die angeblich allein 600 Millionen Dollar verschlangen, nie wieder einspielen. Zweitens gibt es kaum eine effektivere Therapie als die antiretrovirale. Schätzungen aus den USA gehen von Kosten zwischen 13.000 und 23.000 Dollar pro gewonnenem QUALY-Jahr aus (quality-adjusted year of life; Freedberg 2001).

Das ist vergleichsweise billig. Behandlungen von AIDS, Krankenhaus- und Pflegekosten können durch ART eingespart werden. In der Hannoveraner Kohorte reduzierten sich die jährlichen Gesamtkosten pro Fall in den Jahren 1997–2001 von 35.865 auf 24.482 Euro (Stoll 2002). In der PROPHET-Studie lagen die Behandlungskosten zwischen 2014 und 2017 noch bei etwa 20.000 Euro, Tendenz weiter fallend (Valbert 2020). Die PatientInnen bleiben arbeitsfähig, so dass volkswirtschaftlich sogar Kosten reduziert werden (Sendi 1999).

Unterm Strich bleibt jedoch die Tatsache: ART ist teuer. In 2016 hat die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Deutschland rund 945 Millionen Euro allein für ART ausgegeben. Es ist PatientInnen zuzumuten, Vorräte und Packungen aufzubrauchen, wenn nur aus strategischen Gründen (Pillenreduktion oder aus Sorge vor Langzeittoxizitäten) umgestellt werden soll. Privatversicherte merken sie sowieso selbst, aber auch KassenpatientInnen können auf die Kosten der Medikamente aufmerksam gemacht werden – nicht um Schuldgefühle zu verursachen, sondern um ein Bewusstsein für den Wert der ART zu schaffen. Dass eine einzige Tablette Odefsey® oder Genvoya® etwa 30 Euro kostet, dürfen PatientInnen ruhig wissen.

Es sollten am Anfang und auch bei einer Umstellung nur Monats-Packungen verschrieben werden. Erst wenn die ART vertragen wird und konstant wirkt, kann man auf die von den meisten Firmen angebotenen Dreimonatspackungen zurückgreifen. Sie sind in der Regel etwas günstiger (ca. 20 Euro im Monat) als Monatspackungen. Größere Mengen als für drei Monate sollten nicht verschrieben werden.

Nukleosidanaloga (NRTIs)

Wirkungsweise

Ansatz der Nukleosidanaloga („Nukes") bzw. Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) ist das HIV-Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate oder „falsche Bausteine" konkurrieren NRTIs mit physiologischen Nukleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen am Zuckermolekül unterscheiden. Ihr Einbau induziert den Abbruch der DNS-Kette, da keine beständigen Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können. NRTIs sind „Pro-Drugs"; sie werden von der Zelle unverändert aufgenommen und erst wirksam durch eine intrazelluläre Phosphorylierung, bei der ihnen drei Phosphatreste angehängt werden. Wirksam sind sie erst als Triphosphatderivate. AZT und D4T sind Thymidin-Analoga, FTC und 3TC Cytidin-Analoga. Eine Kombination aus FTC plus 3TC macht keinen Sinn, da beide um die gleichen Basen konkurrieren. Abacavir ein Guanosin-Analogon. TDF und TAF sind Vorstufen des mit Adenosinmonophosphat strukturell verwandten Nukleotidanalogons Tenofovir, das intrazellulär zu dem aktiven Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird und in der Nukleinsäuresynthese mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat konkurriert.

NRTIs waren die ersten HIV-Medikamente – AZT wurde bereits 1987 zugelassen. Sie sind einfach einzunehmen, die Verträglichkeit ist recht gut. Typische Beschwerden in den ersten Wochen sind allerdings Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Probleme, die von leichtem Völlegefühl bis hin zu Erbrechen und Diarrhoen sehr variieren (siehe ART-Kapitel *Nebenwirkungen*). Vor allem die alten NRTIs verursachten ein breites Spektrum von Langzeitnebenwirkungen, das von Myelotoxizität, Laktatazidosen, Polyneuropathie bis hin zu Pankreatitiden reichte. Auch metabolische Störungen und die Lipoatrophie werden mit NRTIs in Verbindung gebracht. Vieles ist wohl über eine mitochondriale Toxizität zu erklären (Brinkman 1999). Auch Mitochondrien benötigen Nukleoside: der Stoffwechsel dieser wichtigen Zellorganellen wird durch den Einbau falscher Nukleoside ebenfalls gestört, und sie degenerieren. Mit den heute verwendeten NRTIs sind allerdings derlei Nebenwirkungen selten geworden. Eine Rolle spielen weiterhin TDF und TAF, 3TC und FTC, sowie zum Teil noch Abacavir. AZT hat dagegen fast keine Bedeutung mehr, die berüchtigten drei toxischen D-Drugs (D4T, DDI, DDC) sind vollständig verschwunden.

Möglicherweise spielt aber noch ein anderer Mechanismus eine Rolle: *in vitro* wurde eine Hemmung der Telomerase durch NRTIs gezeigt (Hukezali 2012, Leeansyah 2013). Die Telomerase, eine reverse Transkriptase, stellt die Telomere wieder her, jene aus repetitiver DNA und Proteinen bestehenden Enden der Chromosomen, die mit jeder Zellteilung kürzer werden (Alterungsprozess). Somit könnten NRTIs das vorzeitige Altern von Zellen begünstigen. Allerdings sind die klinischen Daten widersprüchlich (Solomon 2014, Montejano 2018, Stella-Ascariz 2018).

Nukleosidanaloga werden überwiegend renal eliminiert und interagieren nicht mit Medikamenten, die durch hepatische Enzymsysteme metabolisiert werden. Das Interaktionspotential ist daher gering, allerdings sind bei TAF Dosisanpassungen zu beachten. Auch bei Niereninsuffizienz müssen die Dosen einiger NRTIs angepasst werden. Es bestehen relativ starke Kreuzresistenzen (siehe auch das Kapitel *Resistenzen*).

Die Einzelsubstanzen

Abacavir (**Ziagen®**, auch in **Kivexa®**, **Trizivir®**, **Triumeq®**, Generika, Abkürzung ABC) ist ein Guanosin-Analogon, das intrazellulär zu Carbovir-Triphosphat phosphoryliert wird und als Monotherapie die Viruslast um ca. 1,4 Logstufen nach 4 Wochen senkt (Harrigan 2000). Nach der Erstzulassung im Juli 1999 wurde Abacavir im Oktober 2004 auch für die tägliche Einmalgabe zugelassen. Es wird fast ausschließlich mit 3TC kombiniert (als Kivexa®, Generika verfügbar), ABC+3TC bildet einen Backbone (siehe weiter unten). In einer Metaanalyse war Abacavir sehr effektiv, auch bei hoher Viruslast (Cruciani 2014). Seit Ende 2014 ist es auch Bestandteil des Single-Table-Regimes Triumeq®, einer Kombination mit 3TC und Dolutegravir. Die Einzelsubstanz Ziagen® oder auch die Kombination mit AZT und 3TC, Trizivir® (siehe Abschnitt *Triple Nuke*), spielen kaum noch Rolle mehr.

Abacavir ist insgesamt recht gut verträglich, Nausea tritt allerdings häufiger auf als zum Beispiel unter TAF (Gallant 2017). Hinsichtlich mitochondrialer Toxizität ist Abacavir günstiger als zum Beispiel D4T (Hoy 2004). Belastet war Abacavir lange durch die Hypersensitivitätsreaktion (HSR), einer oft von Fieber und Krankheitsgefühl begleiteten allergischen Reaktion, die meist in den ersten sechs Wochen auftritt. Unter Kaukasiern liegt die Häufigkeit etwa bei 5–8 %, unter anderen Ethnizitäten ist sie etwas niedriger. Die HSR kann lebensbedrohlich sein, vor allem bei Reexposition. In diesen Fällen ist schnelles Handeln geboten, die Reaktion kann in Minuten auftreten. Schwere HSR nach einer einzigen Tablette (De la Rosa 2004) oder nach einer Therapiepause bei vorheriger Verträglichkeit wurden beschrieben (El-Sahly 2004).

Es besteht eine genetische Prädisposition. Menschen mit dem HLA-Allel B*57:01 entwickeln unter Abacavir in bis zu 80 % eine HSR (Mallal 2002, Hetherington 2002). Fälle ohne den HLA B57-Typ sind sehr selten (Tangamornsuksan 2015). Wahrscheinlich bindet Abacavir an eine bestimmte Stelle des HLA-B*57:01-Moleküls, was dessen Spezifität verändert und eine alloreaktive T-Zell-Aktivierung zur Folge hat. Die PREDICT-Studie bewies an fast 2.000 PatientInnen den prädiktiven Wert der Testung (Mallal 2008). Sie ist vor Beginn jeder Abacavir-haltigen ART obligat und sollte bei jedem Menschen mit HIV einmalig veranlasst werden. Weil es sich um eine genetische Untersuchung handelt, ist eine vorherige schriftliche Einwilligung notwendig. Der HLA B57-Status sollte in der Akte gut sichtbar vermerkt werden. Mit der Testung werden HSR kaum noch beobachtet (Roen 2018).

Nachdem das Problem der HSR weitgehend gelöst schien, kam Abacavir 2008 erneut in die Diskussion. Seither haben zahlreiche Kohortenstudien immer wieder über ein knapp zweifach erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko berichtet, vor allem unter neu begonnener Abacavir-Therapie. Obwohl dieser Effekt in Metaanalysen klinischer Studien nicht gesehen wurde (Nan 2018), blieb er auch in neueren Kohorten offenkundig (Dorjee 2018). Die zugrunde liegenden prothrombogenen Pathomechanismen können inzwischen plausibel erklärt werden. Wahrscheinlich betreffen sie sowohl Aggregation als auch Aktivierung der Thrombozyten (Mallon 2018, O'Halloran 2018, Taylor 2019). Wir sind dazu übergegangen, Abacavir bei den meisten PatientInnen, vor allem aber bei hohem kardiovaskulärem Risiko, durch andere Optionen zu ersetzen. Je höher das Risiko, desto schneller und aktiver wird die Umstellung betrieben. In Zeiten dualer Therapien ist die Substanz weitgehend verzichtbar geworden.

AZT (**Retrovir®**, auch in **Combivir®** und **Trizivir®**), Azidothymidin oder Zidovudin, war 1987 das erste antiretrovirale Medikament überhaupt auf dem Markt. In den 90er Jahren zählte AZT zu den meistverwendeten Medikamenten; inzwischen spielt es kaum noch eine Rolle. Im Vergleich zu neueren NRTIs ist AZT schlechter verträglich, vor allem gastrointestinal. Die Myelotoxizität, die auch bei der heute niedrige-

ren Dosis von 500–600 mg/Tag nicht unterschätzt werden darf, zeigt sich mitunter in einer deutlichen Anämie (Blutbildkontrollen!) – bei dauerhafter Einnahme ist das MCV fast immer erhöht. Zahllose Studien haben gezeigt, dass sich die Lipoatrophie bei Wechsel von AZT auf andere Therapien bessert (siehe Kapitel 5.7). Neben der schlechten Verträglichkeit ist ein weiterer Nachteil, dass es zweimal täglich eingenommen werden muss und für die heute gängigen Once-Daily-Kombinationen nicht in Frage kommt. So bleibt sein Einsatz heute bestimmten Resistenzkonstellationen vorbehalten: bei der Tenofovir-Mutation K65R kann eine Überempfindlichkeit der Viren für AZT genutzt werden, möglicherweise reichen dafür auch niedrigere Dosen. Auch aufgrund seiner guten Liquorgängigkeit wird es gelegentlich bei HAND oder PML noch eingesetzt, um die Viruslast im ZNS möglichst effektiv zu senken. Generika sind verfügbar.

DDC (**Zalcitabin**, **HIVID®**) war 1992 der dritte NRTI. Schwache Wirkung sowie Probleme mit Pharmakokinetik und Nebenwirkungen führten dazu, dass DDC im 2006 vom Markt genommen wurde – ein Novum in der HIV-Medizin.

DDI (**Didanosin**, **Videx®**) war 1991 der zweite zugelassene NRTI. Die Effektivität ist mit der von AZT vergleichbar. Aufgrund seiner Toxizität (gastrointestinale Beschwerden, Polyneuropathien, Pankreatitiden, Lipoatrophie) wurde der Vertrieb 2020 eingestellt.

D4T (**Stavudin**, **Zerit®**) war das zweite Thymidin-Analogon und etwa so effektiv wie AZT. Die im Vergleich zu anderen NRTIs höhere Langzeittoxizität manifestierte sich in Form von Polyneuropathien und Lipoatrophie, aber auch als Laktatazidose. Der Vertrieb wurde 2019 eingestellt. Warum es noch erwähnt wird? Es gibt immer noch Menschen, die an D4T-indizierten Polyneuropathien leiden.

3TC (**Lamivudin**, **Epivir®**, auch in **Combivir®**, **Delstrigo®**, **Kivexa®**, **Trizivir®**, **Triumeq®**) wurde im August 1996 als fünfter NRTI in Europa zugelassen. 3TC (die umgangssprachliche Abkürzung entstammt der chemischen Formel 2'-Deoxy-3'-Thiacytidin) ist ein sehr gut verträgliches Cytidinanalogon. Seit Jahren generisch, ist sein wesentlicher Nachteil eine schnelle Resistenzbildung: die unter Monotherapie bereits nach wenigen Wochen auftretende Punktmutation M184V genügt für eine Resistenz (Eron 1995). Seine Wirkung entfaltet 3TC deshalb nur mit anderen Medikamenten. In Studien wie NUCB 3002 oder CAESAR verbesserte 3TC die Krankheitsprogression und Überleben signifikant (Staszewski 1997). Die Mutation M184V, die auch beim Versagen moderner ART-Regime meist am ehesten zu finden ist, hat nicht nur Nachteile – sie erhöht die Empfindlichkeit AZT-resistenter Viren (Miller 2002). Wichtiger noch: sie reduziert die virale Fitness und Flexibilität (siehe *Salvage*-Kapitel). Es kann also sinnvoll sein, 3TC trotzdem in einer Kombination zu belassen, um durch den Selektionsdruck die M184V-Mutation zu konservieren und die Replikationsfähigkeit von HIV zu reduzieren. Möglicherweise werden weitere Resistenzen so verhindert (Stirrup 2020).
Obgleich die Halbwertszeit nicht ganz so lang ist, entspricht die antivirale Potenz von 3TC der des „Hauptkonkurrenten" FTC. Eine Metaanalyse, darunter drei Studien, in denen die beiden Substanzen direkt miteinander verglichen wurden (bei identischem Backbone), fand keine relevanten klinischen Unterschiede (Ford 2017). 3TC und FTC sind also jeweils austauschbar, auch angesichts ihrer exzellenten Verträglichkeit. Die Wahl zwischen 3TC und FTC wird deswegen meist durch die Begleittherapie getroffen, da beide Substanzen in unterschiedlichen Kombinationspräparaten verfügbar sind. Die meiste Verwendung in klassischen Dreifachtherapien findet 3TC heute in den STRs Triumeq® (mit Dolutegravir und Abacavir) und Delstrigo® (Doravirin, TDF).

Aufgrund seiner guten Verträglichkeit wird 3TC auch in dualen Therapien (siehe weiter unten) verwendet. Mit den GEMINI- und TANGO-Studien war es in fixer Kombination mit Dolutegravir sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Personen (ohne Resistenzen) genauso effektiv wie eine klassische Dreifachtherapie (Cahn 2019, van Wyk 2020). Dovato® wurde daher im Sommer 2019 zugelassen und spielt mittlerweile eine wichtige Rolle. Auch mit geboosterten PIs wie Darunavir und Lopinavir scheint 3TC als alleiniger NRTI auszureichen, in Deutschland gibt es allerdings keine Fixkombinationen.

Wichtig ist, dass 3TC bei Niereninsuffizienz in seiner Dosis reduziert werden muss. Häufig wird vergessen, dass 3TC-haltige Fixkombinationen spätestens ab einer GFR von 50 ml/min aufgebrochen werden müssen. Ein Nebeneffekt von 3TC ist eine Wirksamkeit gegen HBV, die bei Koinfektionen genutzt werden kann. Angesichts rascher Resistenzbildung sollte 3TC unbedingt mit einem weiteren HBV-wirksamen NRTI kombiniert werden, und zwar am ehesten Tenofovir. Die Kombination aus ABC+3TC ist daher bei HBV-Koinfektion nicht zu empfehlen.

FTC (Emtricitabin, **Emtriva®**, auch in **Truvada®**, **Descovy®**, **Atripla®**, **Biktarvy®**, **Eviplera®**, **Genvoya®**, **Odefsey®**, **Stribild®** und **Symtuza®**) ist wie 3TC ein sehr gut verträgliches Cytidin-Analogon, das im Oktober 2003 zugelassen wurde. FTC ist biochemisch 3TC sehr ähnlich, hat jedoch wohl eine längere Halbwertszeit. Klinisch bestehen dennoch keine relevanten Unterschiede. Einer umfangreichen Metaanalyse zufolge sind beide Substanzen austauschbar, mögliche Unterschiede zu vernachlässigen (Ford 2017). Wie bei 3TC wird die Wirksamkeit durch die Mutation M184V aufgehoben. Auch besteht eine moderate Wirksamkeit gegen HBV, die Verträglichkeit ist gut, das Interaktionspotential gering (Frampton 2005). FTC hat eine vergleichsweise geringe Affinität zur mitochondrialen Polymerase, so dass das Risiko mitochondrialer Toxizität wahrscheinlich relativ niedrig ist. Oft vergessen wird, dass ab einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min die Dosis von FTC angepasst werden muss.

FTC ist heute angesichts der Vielzahl verfügbarer Fixkombinationen (NNRTIs, PIs, INSTIs, meist mit TDF oder TAF) wahrscheinlich die meist verwendete Substanz in der HIV-Therapie überhaupt. Die Einzelsubstanz als Emtriva® spielt dagegen praktisch keine Rolle, die Entscheidung für FTC wird fast immer durch die Begleittherapie getroffen. In den letzten Jahren wird FTC auch im Rahmen dualer Therapien evaluiert, allerdings ist die Datenlage deutlich weniger aussagekräftig als bei 3TC – Hersteller Gilead setzt weiter voll auf die Dreifach-Therapie. Auch im Rahmen einer PrEP kommt FTC viel zum Einsatz, die weitaus meisten großen PrEP-Studien wurden mit FTC (und nicht mit 3TC) durchgeführt.

TAF (Tenofovir-Alafenamid-Fumarat, Bestandteil in **Descovy®**, **Biktarvy® Odefsey®**, **Genvoya®** und **Symtuza®**, als Einzelsubstanz **Vemlidy®** für Hepatitis B) ist eine Prodrug von Tenofovir. Tenofovir besitzt neben Pentose und Nukleinbase noch einen Phosphorsäure-Rest und wird daher als Nukleotidanalogon bezeichnet. TAF wird im Gegensatz zu TDF (siehe unten) erst intrazellulär und nicht schon im Plasma zu Tenofovir umgewandelt, wodurch höhere Tenofovir-Konzentrationen in peripheren Blutzellen erreicht werden. Mit TAF sind die Tenofovir-Plasmaspiegel im Blut um 90 % niedriger, bei gleichzeitig etwa fünffach höheren intrazellulären Spiegeln. Bei gleicher Wirkung werden so die negativen Effekte auf Niere und Knochen reduziert (Review: Wang 2016). Seit 2016 ist TAF Teil diverser Kombinationspräparate, die Einzelsubstanz ist nur für die Hepatitis B zugelassen.

Die Wirkung insgesamt ist mit der von TDF vergleichbar (Sax 2015, Gallant 2016), die Verträglichkeit in Bezug auf die Niere wahrscheinlich besser. In zwei großen Phase III-Studien mit FTC und Elvitegravir/c gab es bei therapienaiven PatientInnen

weniger renale und ossäre Nebenwirkungen als unter TDF (Sax 2015). Bei Vorbehandelten bessern sich Proteinurie und Knochendichte durch den Wechsel von TDF auf TAF, und zwar sowohl bei moderatem, aber auch bei fehlenden Nierenschaden – siehe auch die Tabelle 2.2 (Mills 2016, Pozniak 2016). In einer Metaanalyse fand sich ein Vorteil hinsichtlich renaler und ossärer Ereignisse nur bei geboosterten Regimen, die Unterschiede waren insgesamt gering (Hill 2018). In mindestens zwei Studien wurde eine um etwa 5 % erhöhte Rate an Kopfschmerzen beobachtet (Gallant 2016, Mills 2016). In einer doppelblinden Studie blieb der Wechsel von Abacavir auf TAF ohne Auswirkungen auf renale und ossäre Biomarker (Winston 2018). TAF ist kein Substrat renaler Tubulustransportsysteme, somit ist keine Akkumulation zu erwarten. Die Substanz kann auch bei moderater Niereninsuffizienz (GFR bis 30 ml/min) normal dosiert werden. Das renale Monitoring ist weniger strikt als unter TDF (s. unten). Andererseits wurde TAF in letzter Zeit mit Gewichtszunahme in Verbindung gebracht, die Ursache ist bislang unklar (Venter 2019, DeJesus 2019, Sax 2019).
Die TAF-Spiegel werden durch die Begleittherapie beeinflusst. Deshalb gibt es anders als bei TDF zwei unterschiedliche TAF-Dosierungen (10 und 25 mg). In Kombination mit PIs oder Elvitegravir/c reichen 10 mg TAF, sonst sind 25 mg erforderlich – in der täglichen Routine eine häufige Fehlerquelle. Die Kombinationspräparate Genvoya® (mit Elvitegravir/c) und Symtuza® (mit Darunavir/c) enthalten jeweils 10 mg, Biktarvy® (mit Bictegravir) und Odefsey® (mit Rilpivirin) dagegen 25 mg TAF. Die Dosis muss auch bei einigen anderen Medikamenten angepasst werden. Medikamente wie Rifampicin, Rifabutin oder auch Johanniskraut, die alle P-Glykoprotein (P-gp) induzieren, können die Plasmakonzentration von TAF erheblich senken. Sie sollten nicht gemeinsam gegeben werden, in diesen Fällen ist weiterhin TDF zu empfehlen.
Seit 2016 sind einige TDF-haltige Kombinationen durch TAF-haltige ersetzt worden werden, also Truvada® durch Descovy®, Eviplera® durch Odefsey® und Stribild® durch Genvoya®. Der Gemeinsame Bundesausschuss sah gleichwohl für keines dieser Präparate einen Zusatznutzen als belegt an, weder für therapienaive, noch für vorbehandelte PatientInnen. Gerade im Hinblick auf den Preisverfall des generisch verfügbaren Truvada® (TDF+FTC) ist dies relevant. So ist die Verschreibung von Descovy® (TAF+FTC) seit Oktober 2020 nur noch entweder mit (erheblicher!) Zuzahlung oder Einverständnis der Krankenkasse möglich.

TDF (Tenofovir-Disoproxil-Fumarat, Viread®, auch in **Truvada®, Atripla®, Delstrigo®, Eviplera®** und **Stribild®)** ist wie TAF eine Vorstufe von Tenofovir. Seit 2017 existieren zum Teil sehr preiswerte Nachahmer-Präparate, insbesondere für die Kombination aus TDF+FTC. Einige Generika-Hersteller verwenden als wasserlösliches Salz nicht das Fumarat, sondern Succinat oder Maleat, sodass die Abkürzung TDF genau genommen nicht korrekt ist (der Einfachheit halber hier aber bestehen bleibt). TDF wird als Phosphonat erst durch eine Serumesterase vom Phosphonatanteil befreit und intrazellulär durch zwei Phosphorylierungsschritte aktiviert. TDF ist gut verträglich, die Affinität für mitochondriale Polymerasen ist gering (Suo 1998).
In großen Studien war TDF alten NRTIs wie AZT vor allem aufgrund besserer Verträglichkeit überlegen (Review: Dadi 2017). Der Wechsel auf TDF kann helfen, Lipoatrophie und Dyslipidämie zu bessern (siehe Kapitel 5.7). Ein weiterer Vorteil ist die gute Wirkung gegen HBV, die 2008 zur Zulassung bei Hepatitis B führte. Weitere Einsatzmöglichkeiten sind die Mutter-Kind-Prophylaxe und neuerdings vor allem die PrEP (siehe entsprechende Kapitel). Daher zählte TDF seit seiner Zulassung 2001 zu den meistverwendeten Substanzen in der HIV-Medizin überhaupt.
Mit breitem Einsatz traten allerdings auch Probleme zutage. Das Wichtigste ist die potentielle Nephrotoxizität von TDF (siehe auch Kapitel *HIV und Niere*) bzw. meist milde und oft reversible Nierenfunktionsstörungen (Review: Hall 2011). Für alle TDF-

haltigen Präparate gibt es deshalb detaillierte Anweisungen zum renalen Monitoring. Vor Beginn ist die Kreatinin-Clearance zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) nach 2–4 Wochen, 3 Monaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen – bei Auffälligkeiten und/oder renalem Risiko auch häufiger. Schwere renale Störungen sind allerdings selten. In einer Metaanalyse von 11 randomisierten Studien lagen die Abbruchraten aufgrund renaler Ereignisse bei 0,6 % (17/2689) unter TDF versus 0,1 % (2/3771) unter TAF (Hill 2018). Ein erhöhtes Risiko für TDF fand sich allerdings nur bei geboosterten Regimen. In der Schweizer Kohorte mussten 46 von 2592 Personen (1,6 %) TDF aufgrund renaler Toxizität abbrechen, und zwar durchschnittlich nach 442 Tagen (Fux 2007). Nierenversagen unter TDF wird auch im Rahmen eines Fanconi-Syndroms beobachtet, einem Defekt des proximalen Tubulustransports. PatientInnen mit Nierenschäden sollten kein TDF erhalten. Gefährdet sind außerdem ältere und leichte Personen, ebenso solche mit geboosterten PIs (Young 2012) und mit potentiell nephrotoxischer Komedikation. So wurde in Frankfurt eine besorgniserregend hohe Zahl akuten Nierenversagens bei Komedikation mit Diclofenac beobachtet (Bickel 2013). Auch mit Knochenschäden wird TDF seit langem in Verbindung gebracht (siehe Kapitel *Nebenwirkungen*).

Der GBA sah bislang – egal welche Präparate beurteilt wurde – keinen Zusatznutzen für TAF gegenüber TDF, so dass man sich den grundlosen Wechsel gut überlegen wollte. Argumente für TDF ist der Umstand, dass die Dosis der Komedikation nicht angepasst werden muss. Die Daten und Erfahrungen hinsichtlich Langzeitanwendung sind für TDF (auch hinsichtlich PrEP, siehe dort) zudem größer als für TAF. Neu ist die Erkenntnis, dass es anders als TAF keine (oder weniger) Gewichtszunahme zu verursachen scheint. In mehreren Metaanalysen nahmen PatientInnen unter TDF signifikant weniger Gewicht zu (Sax 2019, DeJesus 2019) – ob dies durch einen toxischen, „katabolen" Effekt von TDF oder einen direkten Effekt von TAF verursacht wird, wird derzeit noch kontrovers diskutiert.

Die Wahl des NRTI-Backbones

Alle klassischen ART-Regime enthalten bislang als „Rückgrat" einen „Nuke-Backbone", in der Regel also jeweils zwei Nukleosidanaloga bzw. Nukleotidanaloga. Dies hat vor allem historische Gründe: NRTIs waren die ersten HIV-Medikamente, und als die PIs bzw. NNRTIs auf den Markt kamen, war die Gabe zweier NRTIs als Standard etabliert. Mit dem Wissen um die Toxizität einiger NRTIs wird dieses Konzept zwar zunehmend hinterfragt, und mit Juluca® bzw. Dovato® sind mittlerweile auch Regime verfügbar, in denen nur ein oder gar kein NRTI mehr enthalten ist (siehe Deeskalation). Sie werden vor allem bei vorbehandelten PatientInnen verwendet.

Ein klassischer Backbone aus zwei NRTIs bleibt derzeit zumindest bei therapienaiven Personen Standard. Die mit Abstand wichtigsten Backbones sind TAF/TDF+FTC und, mit zuletzt deutlich fallender Tendenz, ABC+3TC. Auch 3TC alleine kann erwogen werden (siehe weiter unten). Alle anderen NRTI-Backbones spielen kaum noch eine Rolle und werden nicht mehr empfohlen, sie werden am Ende dieses Abschnitts besprochen.

Bei der Wahl des herkömmlichen Backbones aus zwei NRTIs stellen sich somit eigentlich nur zwei Fragen: Tenofovir-AF oder Tenofovir-DF? Gibt es einen Grund für Abacavir? Die Datenlage hierzu wird im folgenden Abschnitt kurz zusammengefasst (zu Kombinationen, die auf zwei NRTIs verzichten, siehe weiter unten).

TDF+FTC, TAF+FTC oder TDF+3TC?

Für die Kombination aus einer der beiden Tenofovir-Prodrugs TDF oder TAF plus jeweils FTC gibt es überzeugende Daten, sie ist derzeit der mit Abstand meistver-

wendete NRTI-Backbone. Beide Tenofovir-Prodrugs wurden lange ausschließlich zusammen mit FTC eingesetzt, was aber eher historische bzw. patentrechtliche Gründe hatte. Seit Anfang 2019 gibt es mit Delstrigo® für die Kombination aus TDF+3TC erstmals auch ein STR. Unverträglichkeiten für FTC oder 3TC kommen praktisch nie vor, beide Substanzen sind austauschbar (Ford 2017).
Direkte Vergleiche mit älteren, früher viel verwendeten Backbones wie zum Beispiel AZT+3TC gibt es nicht für TAF+FTC, sondern nur für TDF+FTC. In der Gilead 934-Studie (Gallant 2006) wurden an insgesamt 509 therapienaiven Personen TDF+FTC und AZT+3TC (plus jeweils Efavirenz) verglichen. Nach 48 Wochen wurde unter TDF+FTC häufiger eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (80 versus 70 %) erreicht, hauptsächlich aufgrund einer besseren Verträglichkeit. Nach 144 Wochen waren lipoatrophe Nebenwirkungen unter TDF+FTC seltener als unter AZT+3TC (Arribas 2008).
Zahlreiche Studien widmeten sich in den letzten Jahren vor allem dem Vergleich zwischen TDF+FTC und TAF+FTC, die mit jeweils unterschiedlichen dritten Substanzen kombiniert wurden, vor allem mit Elvitegravir/c und Darunavir/c, aber auch mit

Tabelle 2.2: Randomisierte Phase II/III-Studien mit TDF+FTC versus TAF+FTC (in allen Studien vergleichbare virologische Effektivität)

Studie	Setting	Wesentliche Resultate für TAF versus TDF hinsichtlich Niere, Knochen, Lipide
Therapienaive PatientInnen		
GS-292-102 (Sax 2014)	n=170 plus EVG/c	Niere besser (GFR-Abfall –6 vs –11 ml/min), Knochen besser, Chol schlechter (Chol/ HDL ratio idem), etwas mehr Nausea mit TAF
GS-292-104/111 (Sax 2015)	n=1.733 plus EVG/c	Niere besser (GFR-Abfall –6 vs –11 ml/min), Knochen besser, Chol etwas schlechter, (Chol/HDL ratio idem), AEs insgesamt gleich
GS-299-102 (Mills 2015)	n=153 plus DRV/c	Niere besser (GFR-Abfall –3 vs –11 ml/min), Knochen besser, Chol etwas schlechter (Chol/HDL ratio idem), AEs insgesamt gleich
AMBER (Eron 2018)	n=725 plus DRV/c	Niere besser (ca. 3 ml/min Unterschied), Knochen besser, Chol etwas schlechter (Lipidsenker selten notwendig), AEs gleich
ADVANCE (Venter 2019)	n=702 plus DTG	Niere fast gleich, Knochen besser, AEs gleich, aber mehr Gewichtszunahme mit TAF
Vorbehandelte PatientInnen mit <50 HIV-RNA Kopien/ml, Wechsel auf TAF		
GS-1089 (Gallant 2016, Post 2017)	n=668 plus diverse (DRV/r > NVP > RAL)	Niere besser (GFR-Anstieg +8 vs +3 ml/min), Knochen besser, Chol etwas schlechter (Chol/HDL ratio idem), AEs insgesamt gleich, Resultate unabhängig von Begleittherapie
GS-366-1216 (Orkin 2017)	n=630 plus RPV	Niere besser (GFR-Anstieg +5 vs +1 ml/min), Knochen besser, insgesamt weniger AEs
EMERALD (Orkin 2017)	n=1141 plus diverse PIs	Niere besser, Knochen besser, eingeschränkte Beurteilbarkeit*
GS-292-109 (Mills 2016)	n=1436 plus diverse (EVG/r, EFV, ATV/r)	Niere etwas besser, ebenso Knochen, Lipide wie oben, Studie allerdings offen randomisiert und eingeschränkt hinsichtlich TAF/TDF beurteilbar*

* In diesen Studien ersetzte jeweils nur eine Subgruppe ausschließlich TDF durch TAF, bei den anderen PatientInnen wurde auch die dritte Substanz durch DRV/c bzw. EVG/c ersetzt.

Rilpivirin und anderen (siehe Tabelle 2.2). Die meisten Studien wurden durch den TAF-Hersteller Gilead Sciences durchgeführt. In allen zeigte sich eine virologisch vergleichbare Effektivität beider Backbones, Unterschiede gab es nur hinsichtlich der Verträglichkeit.
Zusammenfassend lässt sich dabei Folgendes festhalten: Durch TAF ist im Vergleich zu TDF nach 48 Wochen eine moderate Verbesserung der Nierenfunktion zu beobachten. Der Unterschied der GFR beträgt etwa 4–5 ml/min (entweder niedrigerer Abfall bei therapienaiven oder ein Anstieg bei vorbehandelten PatientInnen). Auch einige renale Marker (tubuläre Proteinurie) werden etwas günstiger beeinflusst. Positive Auswirkungen sind auch hinsichtlich der Knochendichte zu beobachten. Das Gesamtcholesterin wird dagegen durch TDF etwas günstiger beeinflusst, die Cholesterin/HDL-Ratio bzw. die Rate an Personen, die einen Lipidsenker benötigen, bleiben jedoch gleich. Mindestens zwei Studien fanden eine leicht höhere Rate an Kopfschmerzen unter TAF. Hinsichtlich harter Endpunkte (Niereninsuffizienz, Frakturen, kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität) wurden bislang in keiner Studie Unterschiede zwischen TAF und TDF gezeigt, diese Ereignisse waren dafür einfach zu selten. In einer Metaanalyse von 11 randomisierten Studien lagen die Abbruchraten aufgrund renaler Ereignisse bei 0,6 % (17/2689) unter TDF versus 0,1 % (2/3771) unter TAF (Hill 2018). Ein erhöhtes Risiko für TDF fand sich allerdings nur bei geboosterten Regimen, dies galt auch für ossäre Ereignisse. In ungeboosterten Regimen sind somit TAF+FTC und TDF+FTC/3TC als gleichwertig anzusehen.
Weiterhin kontrovers diskutiert wird eine Gewichtszunahme unter TAF, die in mehreren Metaanalysen deutlicher ausgeprägt war als unter TDF (Sax 2019, DeJesus 2019). Dabei gibt es sowohl Daten, die für einen Effekt von TAF sprechen, als auch solche, die TDF einen „katabolen", also gewichtsmindernden Effekt zusprechen. Oder anders formuliert: Wenn TAF eingesetzt wird, ist die Gewichtszunahme besonders groß, wenn vorher TDF verwendet wurde (siehe Kapitel *Nebenwirkungen*).
Dem Gemeinsamen Bundesausschuss reichten die bislang vorliegenden Daten nicht aus, um TAF auch nur einen geringen Zusatznutzen gegenüber TDF zuzusprechen. Die aktuellen deutschen Leitlinien geben keiner Substanz den Vorzug. Den aktualisierten EACS-Leitlinien vom Oktober 2021 zufolge ist TAF gegenüber TDF zu bevorzugen, wenn eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, eine Osteoporose oder progressive Osteopenie bzw. ein hohes Risiko für diese Erkrankungen besteht. TAF sollte ebenfalls den Vorzug erhalten bei einer Begleitmedikation mit nephrotoxischen Medikamenten oder bei einer früheren TDF-Toxizität.
Angesichts der massiven Preisreduktion der TDF-Generika seit 2017 sollte man sich den unbegründeten Wechsel auf TAF, also zum Beispiel bei Personen ohne die von der EACS definierten Risikofaktoren, gut überlegen. Dies gilt vor allem für die NRTI-Fixkombination TAF+FTC (Descovy®), die nur bei guter Begründung (und nach vorheriger Information der Krankenkasse) verordnet werden sollte, da andernfalls horrende Zuzahlungen drohen. Für patentgeschützte STRs, die sich nur durch TAF und TDF unterscheiden (Eviplera und Odefsey®, STRIBILD® und Genvoya®) sind die Kosten allerdings identisch.

TAF/TDF+FTC oder ABC+3TC?

Der Backbone **ABC+3TC**, als Kivexa® in einer festen Kombination verfügbar (inzwischen existieren zahlreiche Generika), wird ebenfalls oft verwendet. In der doppelblind randomisierten CNA30024-Studie waren ABC+3TC so effektiv wie AZT+3TC (DeJesus 2004). ABC+3TC wurden in mehreren randomisierten Studien auch mit TDF+FTC verglichen, und zwar sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten PatientInnen. Eine neuere Studie verglich ABC+3TC mit TAF+FTC an Vorbehandelten (siehe Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3: Randomisierte Studien TDF/TAF+FTC versus ABC+3TC

Studie	Setting	Wesentliche Resultate
Therapienaive PatientInnen		
HEAT (Smith 2009)	Doppelblind (n=688) plus LPV/r	Nicht-Unterlegenheit von ABC+3TC gegenüber TDF+FTC gezeigt, AEs in beiden Armen gleich
ACTG 5202 (Sax 2011)	Doppelblind (n=1858) plus EFV oder ATV/r	TDF+FTC bei hoher VL besser, zudem mehr AEs unter ABC+3TC
ASSERT (Stellbrink 2010)	Offen (n=385) plus EFV	TDF+FTC virologisch besser. Unter ABC+3TC insgesamt häufiger AEs, aber weniger renale, ossäre AEs
Vorbehandelte PatientInnen		
GS 1717 (Winston 2018)	Doppelblind (n=556) plus diverse	TAF+FTC virologisch nicht unterlegen, keine Unterschiede hinsichtlich Lipidprofil bzw. renaler und ossärer Biomarker
STEAL (Martin 2009)	Offen (n=357) VL <50	Effektivität gleich, aber mehr AEs mit ABC+3TC als unter TDF+FTC (u.a. kardiovaskuläre, aber geringe Abnahme der Knochendichte)
BICOMBO (Martinez 2009)	Offen (n=333) VL <200 >6 Mo	Nicht-Unterlegenheit von ABC+3TC gegenüber TDF+FTC *nicht* gezeigt, mehr AEs

VL = Viruslast in Kopien/ml, AE = Adverse Events.

Wie zu erkennen ist, ist die Datenlage uneinheitlich. In HEAT und STEAL waren ABC+3TC und TDF+FTC weitgehend gleichwertig, in ACTG 5202, ASSERT und BICOMBO dagegen etwas schlechter, in einer Studie vor allem bei hoher Ausgangsviruslast (Sax 2011). Neuere Analysen zeigten, dass dies aber wohl nicht an der antiviralen Potenz lag (Grant 2013). Unter ABC+3TC treten etwas häufiger schwere Nebenwirkungen auf – allerdings erfolgte in einigen Studien wie BICOMBO oder ACTG 5202 keine HLA-Testung, die das Risiko einer Abacavir-HSR deutlich reduziert und inzwischen Standard ist.

Die Unterschiede zwischen TDF+FTC und ABC+3TC waren trotz unterschiedlicher Settings insgesamt nicht groß. Hinsichtlich des Lipodystrophie-Risikos dürften ebenfalls keine relevanten Unterschiede bestehen (McComsey 2011, Curran 2012). In randomisierten Studien besserten sich die Lipide allerdings deutlich, wenn von ABC+3TC auf TDF+FTC gewechselt wurde, und zwar sowohl unter PIs (Campo 2013) als auch unter Efavirenz (Moyle 2015). Ob das sich auch in weniger kardiovaskulären Ereignissen niederschlägt, bleibt bislang allerdings unklar. Auf der anderen Seite waren unter TDF+FTC in verschiedenen Settings mehr negative Auswirkungen auf die Knochendichte zu sehen (Haskelberg 2012, Rasmussen 2012, Tebas 2015). Auch die Nierenfunktion wird unter ABC+3TC weniger negativ beeinflusst (Stellbrink 2010, Wyatt 2015). Zusammenfassend liegen die Vorteile von ABC+3TC gegenüber TDF+FTC bei Niere und Knochen, die Nachteile beim Lipidprofil und möglicherweise kardiovaskulären Ereignissen.

In GS 1717, einer doppelblinden Studie an virologisch erfolgreich behandelten PatientInnen, blieb der Wechsel von ABC+3TC auf TAF+FTC ohne Auswirkungen auf renale und ossäre Biomarker (Winston 2018). Auch das Lipidprofil war vergleichbar. Angesichts des enormen Preisunterschieds von TAF im Vergleich zu Abacavir ließ diese Studie keinen Grund für den Wechsel von Abacavir auf TAF erkennen.

In der Tabelle 2.4. sind noch einmal die wichtigsten Vor- und Nachteile der drei gängigen Backbones aufgeführt, die in der Entscheidung eine Rolle spielen könnten. Deutlich wird, dass weniger die Potenz, als vielmehr Risikoprofil und Komorbiditäten

in der Regel die Richtung vorgeben. Kurz gefasst: Bei Nierenproblemen und Osteoporose eher kein TDF, bei kardiovaskulären Risiken und Hepatitis B eher kein Abacavir. Einigen ExpertInnen zufolge ist Abacavir vor allem bei Kindern und Jugendlichen auch heute noch eine bevorzugte Substanz (Jesson 2022).

Tabelle 2.4: Übersicht über die wichtigsten Backbones

Backbone	Präparate (STR = Single-Tablet-Regime), Vor- und Nachteile
TAF+FTC	**Descovy®,** in den STRs **Biktarvy®** (mit Bictegravir), **Odefsey®** (mit Rilpivirin), **Genvoya®** (mit Elvitegravir/c), **Symtuza®** (mit Darunavir/c) Vorteile: Keine bzw. kaum Nephrotoxizität und Knochendichteminderung, Flexibilität (diverse STRs), gute Wirksamkeit gegen HBV Nachteile: Hohe Kosten, wenig Langzeitdaten, Interaktionen (unterschiedliche TAF-Dosierungen zu beachten), keine positiven Effekte auf Lipide, wahrscheinlich mehr Gewichtszunahme mit TAF als mit TDF
TDF+FTC	Generika verfügbar, **Truvada®,** in den STRs **Eviplera®** (mit Rilpivirin), **Atripla®** (mit Efavirenz), **Stribild®** (mit Elvitegravir/c) Vorteile: Flexibilität (diverse STRs), positiver Effekt auf Lipide, gute Langzeitdaten, gute Wirksamkeit gegen HBV, geringere Gewichtszunahme als unter TAF Nachteile: Potentielle Nephrotoxizität, Knochendichteminderung
TDF+3TC	Generika verfügbar, in dem STR **Delstrigo®** (mit Doravirin) Vorteile: Positiver Effekt auf Lipide, gute Langzeitdaten, wirksam gegen HBV Nachteile: Der generische Backbone (TDF+3TC fix) ist erstaunlich teuer! Sonst siehe TDF+FTC: Potentielle Nephrotoxizität, Knochendichteminderung
ABC+3TC	Generika verfügbar, **Kivexa®,** in dem STR **Triumeq®** (mit Dolutegravir) Vorteile: Niedrige Kosten der ABC-Generika, keine Nephrotoxizität/Knochendichteminderung, gute Langzeitdaten Nachteile: HSR (HLA-B57-Test obligatorisch), evtl. erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, bei hochvirämischen Personen mglw. etwas geringe Effektivität, nur ein STR verfügbar, 3TC bei HBV nicht ausreichend

Nicht empfohlene Backbones

Betont werden sollte, dass sich die meisten der obigen Studien auf die Primärtherapie beziehen. Bei vorbehandelten PatientInnen können, bedingt durch Resistenzen und Unverträglichkeiten, andere, individuelle Backbones notwendig werden. Dies ist allerdings mittlerweile nur noch sehr selten der Fall.

AZT+3TC waren über viele Jahre ein Standard-Backbone der Primärtherapie. Er wird angesichts seiner gegenüber TDF und ABC schlechteren Verträglichkeit (Gallant 2006, Pozniak 2006) nicht mehr empfohlen. Zudem ist die einmal tägliche Gabe nicht möglich. Der Einsatz kommt in der Regel nur noch in bestimmten (sehr seltenen) Resistenzsituationen in Frage. Mit dem Fall der Patente gibt es seit Mitte 2013 mehrere generische Präparate. Für **AZT+FTC** gibt es keine Daten und keine Aspekte, die den Einsatz rechtfertigen. **TDF+ABC** dürften aufgrund rascher Resistenzbildung problematisch sein. Antagonistisch **FTC+3TC** und natürlich auch eine Kombination aus **TDF+TAF**. **ABC+FTC** oder **TAF+3TC** machen eigentlich keinen Sinn. Sie könnten höchstens in Ausnahmefällen sinnvoll sein, wenn zum Beispiel eine Unverträglichkeit für eines der beiden Cytidinanaloga FTC oder 3TC vorliegt. In der klinischen Routine kommt dies jedoch so gut wie nie vor. Auch alle Therapien mit D-Drugs (**D4T**, **DDI**, **DDC**) sind ausdrücklich nicht mehr empfohlen, mit DDI ist die letzte in 2020 vom Markt verschwunden.

Literatur zu Nukleosid- und Nukleotidanaloga

Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. J AIDS 2008, ;47:74-8.

Bickel M, Khaykin P, Stephan C, et al. Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration. HIV Med 2013, 14:633-8.

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5.

Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet 2019, 393:143-155.

Campo R, Dejesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitibine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen. Clin Infect Dis 2013 Mar 28.

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994, 343:871-81.

Cruciani M, Mengoli C, Malena M, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemo 2014, 69:3169-80

Curran A, Martinez E, Podzamczer D, et al. Changes in body composition and mitochondrial DNA in HIV-1-infected patients switching to fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: a substudy of the BICOMBO Trial. Antivir Ther. 2012 Feb 28. [Epub ahead of print]

Dadi TL, Kefale AT, Mega TA, et al. Efficacy and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Based Regimen as Compared to Zidovudine Based Regimens: A Systematic Review and Meta-Analysis. AIDS Res Treat. 2017: 5792925.

De la Rosa R, Harris M, Uyeda L, et al. Life-threatening reaction after first ever dose of abacavir in an HIV-1-infected patient. AIDS 2004, 18:578-9.

DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004, 39:1038-46.

DeJesus E, Villanueva JF, Arribas JR. Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Hispanic/Latinx and Black Participants: Efficacy, Bone and Renal Safety Results from a Pooled Analysis of 7 Clinical Trials. Abstract 318, ID Week 2019, Washington.

Dorjee K, Choden T, Baxi SM, et al. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. Int J Antimicrob Agents 2018, 52:541-553.

El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. AIDS 2004,18:359-60.

Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. New Eng J Med 1995, 333:1662.

Eron JJ, Orkin C, Gallant J, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS 2018, 32:1431-1442

Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1990; 112:727-37.

Ford N, Vitoria M, Doherty M, Gray A. Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: are lamivudine and emtricitabine interchangeable? Curr Opin HIV AIDS 2017, 12:334-338.

Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005, 65:1427-48.

Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. NEJM 2001;344:824-31.

Fux CA, Rauch A, Simcock M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther 2008, 13:1077-82.

Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet 2017, 390:2063-2072.

Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. Lancet HIV 2016; 3:e158–165.

Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. JAIDS 2002, 29: 21-31.

Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. HIV Clin Trials 2013, 14:284-91.

Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. Am J Kidney Dis 2011, 57:773-80.

Harrigan PR Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. JID 2000, 181:912-920.

Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. PLoS One. 2012;7:e38377.

Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359:1121-2.

Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? J Virus Erad 2018, 4:72-79.

Hoy JF, Gahan ME, Carr A, et al. Changes in mitochondrial DNA in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients with lipoatrophy randomized to receive abacavir. J Infect Dis 2004, 190:688-92.

Hukezalie KR, Thumati NR, Côté HC, Wong JM. In vitro and ex vivo inhibition of human telomerase by anti-HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) but not by non-NRTIs. PLoS One 2012;7:e47505.

Jesson J, Saint-Lary L, Revegue MHDT, et al. Safety and efficacy of abacavir for treating infants, children, and adolescents living with HIV: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health 2022, 6:692-704.

Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. J Infect Dis 2013, 207:1157-65.

Llibre JM, Hill A. Abacavir and cardiovascular disease: A critical look at the data. Antiviral Res. 2016 Aug;132:116-21

Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359:727-32.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008, 358:568-79.

Mallon PW, Maughan RT, Garcia AA, et al. Change in soluble glycoprotein VI (SGPVI) when switching from ABC/3TC to TAF/FTC. Abstract 677LB, 25th CROI 2018, Boston.

Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. Clin Infect Dis 2009, 49:1591-601.

Martinez E, Arranz JA, Podzamczer D, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. J AIDS 2009;51:290-297.

Martinez E, Arranz JA, Podzamczer D, et al. Efficacy and safety of NRTIs switch to tenofovir plus emtricitabine (vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: the BICOMBO study. Abstract WESS102, 4th IAS 2007, Sydney.

Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. Lancet 2004, 364:65-7.

Mathias AA, Hinkle J, Menning M, Hui J, Kaul S, Kearney BP. Bioequivalence of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46:167-73.

McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. Clin Infect Dis 2011, 53:185-96.

Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. HIV Med 2002, 3:135-45.

Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2016; 16:43–52.

Mills A, Crofoot G, Jr, McDonald C, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 69:439–445.

Montejano R, Stella-Ascariz N, Monge S, et al. Impact of Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors on Blood Telomere Length Changes in a Prospective Cohort of Aviremic HIV-Infected Adults. J Infect Dis 2018, 218:1531-1540.

Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dhar J, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. PLoS One 2015, 10:e0116297.

Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. Open Forum Infect Dis 2018, 5:ofy086.

O'Halloran JA, Dunne E, Tinago W, et al. Switching from abacavir to tenofovir disoproxil fumarate is associated with rises in soluble glycoprotein VI, suggesting changes in platelet-collagen interactions. AIDS 2018, 32:861-866.

Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV 2017; 4:e195-e204.

Post FA, Yazdanpanah Y, Schembri G3, et al. Efficacy and safety of emtricitabine/tenofovir alafenamide (FTC/TAF) vs. emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) as a backbone for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: subgroup analysis by third agent of a randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial. HIV Clin Trials 2017, 18:135-140.

Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2016, 71:530-7.

Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. J AIDS 2006; 43: 535-40.

Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. PLoS One 2012 ; 7:e32445.

Roen A, Laut K, Pelchen-Matthews A, et al. Abacavir usage patterns and hypersensitivity reactions in the EuroSIDA cohort. HIV Med 2018, 19:252-260.

Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008, 371:1417-1426.

Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2019 Oct 14. pii: ciz999.

Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. NEJM 2009, 361:2230-40.

Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. JID 2011, 204:1191-201.

Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015; 385:2606–2615.

Sax PE, Zolopa A, Brar I, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 67:52–58.

Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1999, 13:1115-22.

SMART. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS 2008, 22:F17-F24.

Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS 2009, 23:1547-56.

Solomon A, Tennakoon S, Leeansyah E. No difference in the rate of change in telomere length or telomerase activity in HIV-infected patients after three years of darunavir/ritonavir with and without nucleoside analogues in the MONET trial. PLoS One 2014, 9:e109718.

Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. AIDS 1997, 11:477-483.

Stella-Ascariz N, Montejano R, Rodriguez-Centeno J, et al. Blood Telomere Length Changes After Ritonavir-Boosted Darunavir Combined With Raltegravir or Tenofovir-Emtricitabine in Antiretroviral-Naive Adults Infected With HIV-1. J Infect Dis 2018, 218:1523-1530.

Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. Clin Infect Dis 2010, 51:963-72.

Stirrup OT, Asboe D, Pozniak A, et al. Continuation of emtricitabine/lamivudine within combination antiretroviral therapy following detection of the M184V/I HIV-1 resistance mutation. HIV Med. 2020 Jan 11.

Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. Eur J Med Res 2002, 7:463-471

Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. J Biol Chem 1998, 273:27250-8.

Tangamornsuksan W1, Lohitnavy O, Kongkaew C, et al. Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. J Pharm Pharm Sci 2015, 18:68-76.

Taylor KA, Smyth E, Rauzi F, et al. Pharmacological impact of antiretroviral therapy on platelet function to investigate human immunodeficiency virus-associated cardiovascular risk. Br J Pharmacol 2019, 176:879-889.

Tebas P, Kumar P, Hicks C, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. AIDS 2015, 29:2459-64.

Valbert F, Wolf E, Schewe K, et al. Cost of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Determinants of Healthcare Costs in HIV-Infected Treatment-Naive Patients Initiated on Antiretroviral Therapy in Germany: Experiences of the PROPHET Study. Value Health 2020, 23:1324-1331.

van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. Clin Infect Dis. 2020 Jan 6.

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. N Engl J Med 2019, 381:803-815.

Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016, 95:e5146.

Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. Lancet HIV 2018, 5:e162-e171

Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. HIV Med 2016, 17:106-17.

Wyatt CM, Kitch D, Gupta SK, et al. Changes in proteinuria and albuminuria with initiation of antiretroviral therapy: data from a randomized trial comparing tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine versus abacavir/lamivudine. J AIDS 2014, 67:36-44.

Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. AIDS 2012, 26:567-575.

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Wirkungsweise

Die NNRTIs wurden 1990 erstmalig beschrieben. Zielenzym ist wie bei den NRTIs die Reverse Transkriptase (RT). NNRTIs sind jedoch keine „falschen" Bausteine; sie binden vielmehr direkt und nicht-kompetitiv an die RT in einem Bereich, der nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. NNRTIs müssen im Gegensatz zu den NRTIs nicht erst in der Zelle aktiviert werden. Durch die Bindung werden konformationelle Änderungen der RT verursacht, die die Polymerisation deutlich verlangsamen und die Virusreplikation hemmen. Virale Resistenzmutationen entstehen schnell. Wenn in der Bindungstasche für die NNRTIs einzelne Aminosäuren ausgetauscht werden, wird die Bindung der NNRTIs an die RT gehemmt.
Die Erstgenerations-NNRTIs Nevirapin, Delavirdin und Efavirenz kamen 1996-1999 auf den Markt. Zwar zeigten Studien wie ACTG 241 oder INCAS schon früh die Wirksamkeit (D'Aquila 1996), doch war der Start eher zögerlich. Dies lag an der früh gemachten Beobachtung, dass eine funktionelle Monotherapie, also das bloße Hinzufügen zu einem versagenden Regime, bei NNRTIs praktisch wirkungslos ist. Hinzu kommt die rasche Resistenzentwicklung – wird bei insuffizienter Virussuppression zu lange gewartet, ist die Kreuzresistenz sicher. Es wurden Resistenzen bei Müttern beschrieben, die im Rahmen einer Transmissionsprophylaxe nur einmalig Nevirapin eingenommen hatten, die Raten lagen bei bis zu 65 % (Cunningham 2002, Jourdain 2004, Johnson 2005). Dies kann den Erfolg späterer NNRTIs beeinträchtigen (Lockman 2010).
In einer Metaanalyse waren NNRTIs insgesamt so effektiv wie PIs (Borges 2016). Allerdings ist virologisches Versagen häufiger, insbesondere mit Resistenzen. Angesichts Resistenz-Raten, die bei Therapienaiven bei 2–6 % und damit deutlich höher liegen als bei PIs oder INSTIs, haben einige Leitlinien NNRTIs inzwischen komplett aus der Primärtherapie entfernt. In Deutschland wurde bis 2019 nur Rilpivirin empfohlen – allerdings nur bei einer Virämie unter 100.000 Kopien/ml. Anfang 2019 kam ein neuer NNRTI hinzu: Doravirin, das dem PI Darunavir im direkten Vergleich nicht unterlegen war. Resistenzen blieben selten – dieser NNRTI mit vergleichsweise höherer Resistenzbarriere, ohne Nahrungsrestriktionen hat das Potential, diese Wirkstoffklasse zu beleben.
Bei virologischem Versagen sollte jeder NNRTI rasch abgesetzt werden, um nicht weitere Mutationen zu genieren; die Replikationsfähigkeit von HIV wird durch NNRTI-Mutationen nicht beeinträchtigt, anders als bei einigen PI- oder NRTI-Mutationen (Piketty 2004). In Europa liegt die Rate übertragener NNRTI-Resistenzen recht stabil bei etwa 5 % (Miranda 2022), weshalb weiterhin vor Therapiebeginn ein Resistenztest vorliegen sollte. Als Erhaltungstherapie sind NNRTIs sehr effektiv, und bei guter virologischer Suppression ist ein Wechsel auf ein NNRTI-haltiges Regime gut möglich (siehe das Kapitel *Wann umstellen?*). Doravirin und Rilpivirin sind zu bevorzugen. Efavirenz und Nevirapin, für die preiswerte Generika verfügbar sind (für Efavirenz sogar STR-Kombinationspräparate), werden nicht mehr empfohlen. Delavirdin hat in Deutschland nie eine nennenswerte Rolle gespielt, Etravirin kommt nur in bestimmten Resistenzsituationen in Betracht.
Alle NNRTIs werden durch das Cytochrom P450-System metabolisiert (Usach 2013). Obwohl nicht so stark wie bei PIs, ist mit einigen Interaktionen zu rechnen.

Einzelsubstanzen

Delavirdin (Rescriptor®) war 1997 der zweite von der FDA zugelassene NNRTI. In Europa wurde die Zulassung wegen nicht ausreichender Wirksamkeitsdaten abgelehnt. Wegen der hohen Pillenzahl wird es ohnehin nicht mehr verordnet.

Doravirin (MK-1439, **Pifeltro®**, auch in **Delstrigo®**) ist ein NNRTI von MSD, der Anfang 2019 auf den Markt kam. Er wirkt gegen Wildtyp-Viren und einige NNRTI-resistente Mutanten (K103N, Y181C, G190A und E138K), schwächelt allerdings bei Y188L. Wahrscheinlich ist die Resistenzbarriere höher als für Rilpivirin oder Efavirenz (Feng 2016). Es scheint gegen einige Rilpivirin-resistente Viren zu wirken und umgekehrt, die Resistenzprofile sind nicht vollständig überlappend (Smith 2016). Bei Vorbehandlung mit NNRTIs liegen selten Resistenzen vor, die die Wirkung beeinträchtigen (Sterrantino 2019). Doravirin hat eine recht lange Halbwertzeit, die einmal tägliche Gabe ist möglich, und zwar anders als bei Rilpivirin unabhängig von der Nahrungsaufnahme (Wilby 2018).
In einer ersten Studie sank die Viruslast unter Monotherapie nach 7 Tagen um 1,3–1,4 Logstufen (Schürmann 2016). Eine Phase-II-Studie, in denen verschiedene Dosen von 25 bis zu 200 mg Doravirin gegen Efavirenz getestet wurden, fand jedoch keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung. Die Verträglichkeit war besser als unter Efavirenz, die Effektivität vergleichbar. Für die Weiterentwicklung entschied man sich für 100 mg (Gatell 2019). In zwei doppelblind randomisierten Phase III-Studien zeigte Doravirin in der Primärtherapie eine gute Wirksamkeit. In DRIVE-FORWARD hielt es dem Vergleich mit Darunavir/r (jeweils kombiniert mit 2 NRTIs) gut stand und überraschte nicht nur mit einem sehr guten Ansprechen selbst bei hochvirämischen PatientInnen, sondern auch mit einer niedrigen Resistenzrate. Dies könnte für eine vergleichsweise höhere Resistenzbarriere sprechen. Die Verträglichkeit war gut, das Lipidprofil günstiger als unter Darunavir/r (Molina 2018). In DRIVE-AHEAD war die Fixkombination aus Doravirin+TDF+3TC Atripla® nicht unterlegen und wurde besser vertragen, das Lipidprofil war günstiger (Orkin 2019). Auch in dieser Studie traten wenige Resistenzen auf, in beiden Studien (FORWARD+AHEAD) lag die Rate in der Primärtherapie bei 9/747 (1,2 %). In DRIVE-Shift wechselten PatientInnen auf verschiedenen Therapien (1. oder 2. Therapielinie, keine Resistenzen) auf Doravirin, die virologische Suppression blieb bestehen (Johnson 2019), und zwar auch über mehrere Jahre (Kumar 2021).
Doravirin kann auch bei schwerer Niereninsuffizienz normal dosiert werden. Eine PK-Studie zeigte keinen relevanten Unterschied der Spiegel bei erheblicher renaler Einschränkung bzw. einer GFR von unter 30 (Ankrom 2018). Das Interaktionspotential ist nicht besonders ausgeprägt. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin und anderen starken CYP3A-Induktoren dürfte die Doravirin-Spiegel senken. Es bestehen keine Interaktionen mit Dolutegravir oder Atorvastatin (Wilby 2018). Auch unter hohen Dosen fanden sich keine QT-Verlängerungen wie unter Rilpivirin.
Ende 2018 wurde Doravirin von der EMA die Zulassung erteilt, und zwar sowohl in der Fixkombination mit TDF+3TC (Delstrigo®) als auch als Einzelsubstanz (Pifeltro®). Letztere dürfte angesichts der Vielzahl vorhandener STRs eine untergeordnete Rolle spielen und speziellen Situationen (Resistenzen oder Unverträglichkeiten) vorbehalten bleiben. Ansonsten scheint Doravirin einige Schwächen der NNRTIs (niedrige Resistenzbarriere, Nahrungsrestriktion) abgelegt zu haben und hat sich als als STR eine wichtige Rolle in der HIV-Therapie erarbeitet.

Efavirenz (Sustiva®, auch in **Atripla®** sowie in zahlreichen Generika) war mit seiner Zulassung 1999 der dritte NNRTI. Die 006-Studie zeigte damals die Überlegenheit gegenüber Indinavir (Staszewski 1999). Auch im Vergleich zu Lopinavir schnitt Efavirenz noch gut ab (Riddler 2008). Vergleiche gegen moderne Substanzen wie Rilpivirin, Doravirin oder verschiedene INSTIs (siehe dort) zeigten allerdings teilweise eine Unterlegenheit, meist aufgrund der Verträglichkeit. Wichtigstes Problem sind die typischen ZNS-Störungen. Um diese zu „verschlafen", sollten PatientInnen Efavirenz vor dem Schlafengehen einnehmen. Schwindel und Benommenheit („dizzyness") sind dennoch häufig, ebenso lebhafte oder gar Alpträume. In einer

Studie berichteten nach vier Wochen 66 % über Schwindel, 48 % über abnormale Träume, 37 % über Benommenheit und 35 % über Schlafstörungen (Fumaz 2002). Efavirenz stört die Schlafarchitektur (Gallego 2004). Die Verkehrsfähigkeit kann eingeschränkt sein. Die Beschwerden korrelieren mit hohen Plasmaspiegeln (Marzolini 2001), und es scheint eine genetische Prädisposition vor allem bei AfrikanerInnen zu geben (Haas 2004). Der Mechanismus ist unklar, möglicherweise spielen toxische Metabolite eine Rolle (Tovar-y-Romo 2013). Ein weiteres Problem ist eine mitunter schmerzhafte Gynäkomastie (Rahim 2004) sowie im Vergleich zu anderen NNRTIs negative Auswirkungen auf die Lipide (Behrens 2014). Eine potentielle Teratogenität (Ford 2011) hat sich klinisch bislang eher nicht gezeigt.
Efavirenz sollte heute ersetzt werden, es sei denn, die Patientin oder der Patient wünscht ausdrücklich die Fortführung. In der Primärtherapie ist es nicht zu empfehlen. Eine Dosisreduktion auf 400 mg, die in einer randomisierten Studie zu einer verbesserten Verträglichkeit führte (ENCORE 2015), hat sich nicht durchgesetzt.

Etravirin (Intelence®, früher **TMC-125**) ist ein Diarylpyrimidin-(DAPY)-Analogon von Janssen-Cilag und war 2008 der erste Zweitgenerations-NNRTI. Die Zulassung beschränkt sich auf vorbehandelte Personen mit geboosterten PI-Regimen. Etravirin wirkt gut gegen klassische NNRTI-Resistenzmutationen wie K103N (Andries 2004). Bei Nevirapin-Versagen bleibt es möglicherweise eher wirksam als nach Efavirenz (Cozzi-Lepri 2012). Die Resistenz-Barriere ist höher als bei anderen NNRTIs, da Etravirin durch Konformationsänderungen flexibler an die Reverse Transkriptase binden kann (Vingerhoets 2005). Mutationen an der Bindungsstelle des Enzyms können so der Bindung weniger etwas anhaben.
In Phase I/II-Studien senkte Etravirin die Viruslast bei Personen mit NNRTI-Mutationen immerhin um 0,89 Logstufen (Gazzard 2003). Eine Phase II-Studie zum Nutzen nach NNRTI-Versagen wurde allerdings abgebrochen, da Etravirin gegen individuell gewählte PIs signifikant unterlegen blieb (Ruxrungtham 2008). Zur Zulassung führten zwei Phase III-Studien (DUET-1 und -2). In diesen erhielten insgesamt 1.203 Personen mit Therapieversagen, einer NNRTI-Resistenz und mindestens drei primären PI-Resistenzen entweder Etravirin oder Placebo, kombiniert jeweils mit Darunavir/r (Lazzarin 2007, Madruga 2007). Zusätzlich wurden mindestens zwei individuell ausgewählte NRTIs sowie optional T-20 gegeben. Nach 96 Wochen erreichten 57 % unter Etravirin eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 36 % unter Placebo (Katlama 2010). Allerdings nahm auch hier die Wirkung mit zunehmender Zahl bestehender NNRTI-Mutationen ab.
Die Verträglichkeit ist gut, in den DUET-Studien war sie mit Placebo vergleichbar; lediglich der für NNRTIs typische Rash wurde öfter beobachtet (19 versus 11 %), allerdings war er meist mild (Katlama 2010). Im Oktober 2009 verschickte die Firma einen Rote-Hand-Brief nach vereinzelten Fällen schwerer Allergien (Toxischer epidermaler Nekrolyse, DRESS-Syndrom). Ein Wechsel von Efavirenz auf Etravirin kann helfen, die ZNS-Nebenwirkungen von Efavirenz zu reduzieren und die Lipide zu verbessern (Fätkenheuer 2012).
Die Dosis liegt bei zweimal täglich einer Tablette à 200 mg, die zu einer Mahlzeit eingenommen werden sollten, um die Resorption zu erhöhen. Die Tabletten können aufgelöst werden. Die Einmalgabe scheint möglich (Fätkenheuer 2012), ist jedoch nicht zugelassen. Da die Firma Janssen-Cilag auch das Konkurrenzpräparat Rilpivirin herstellt, fehlt das Interesse an einer Weiterentwicklung.
Bei NNRTI-Resistenzen benötigt auch Etravirin weitere aktive Substanzen, um nicht schnell verbrannt zu werden. Es sollte mit einem geboosterten PI (möglichst Darunavir, nicht Tipranavir) kombiniert werden. Darunavir sollte eher mit Ritonavir als mit Cobicistat kombiniert werden, da mit Etravirin die Darunavir/c-Spiegel abfal-

len (Moltó 2017). Im Salvage-Bereich wird Etravirin allerdings teilweise auch ohne PIs eingesetzt.

Nevirapin (Viramune®) war 1997 der erste zugelassene NNRTI, die Kombination mit AZT+DDI war die älteste Dreifachkombination überhaupt (D'Aquila 1996). In 2NN war Nevirapin so effektiv wie Efavirenz (van Leth 2004), in ARTEN so effektiv wie Atazanavir/r – allerdings wurden bei virologischem Versagen mehr Resistenzen beobachtet (Soriano 2011), die Resistenzbarriere ist niedrig! In der Primärtherapie sollte es nicht mehr eingesetzt werden.
Häufige und deutliche γ-GT-Erhöhungen setzen die PatientInnen fälschlicherweise dem Verdacht übermäßigen Alkoholkonsums aus. Nevirapin verursacht in bis zu 20 % eine Leberwerterhöhung, die selten auch schwer sein kann. Es sollte immer einschleichend dosiert und während der ersten 8 Wochen die Transaminasen alle 2 Wochen kontrolliert werden. Exantheme (Rash, Ausschlag) treten in 15–20 % auf, erfordern in bis zu 7 % den Abbruch und lassen sich durch Antihistaminika oder Steroide nicht verhindern (Launay 2004). Bei isoliertem Rash oder Transaminasenerhöhung (bis 5-fache Norm) kann oft weiter behandelt werden. Doch Vorsicht, wenn beides vorliegt! Bei Rash wird ein Abbruch schon bei leicht erhöhten Transaminasen (>2-fache Norm) empfohlen. Die ersten 18 Wochen sind kritisch, allerdings kann die Lebertoxizität auch später auftreten. Menschen mit chronischer Hepatitis sind gefährdet, ebenso Frauen mit niedrigem Körpergewicht (Usach 2013). Ein erhöhtes Risiko besteht vor allem bei gutem Immunstatus. Für Frauen mit CD4-Zellen über 250/µl ist das Risiko 12-fach erhöht (11 versus 1 %), bei Männern steigt das Risiko ab 400 CD4-Zellen/µl (6 versus 1 %). Nevirapin sollte nicht oberhalb dieser Werte begonnen werden. Bei Vorbehandelten scheint dagegen das Risiko nicht erhöht zu sein. Wahrscheinlich gibt es eine genetische Prädisposition – allerdings kann kein Test eine Unverträglichkeit zuverlässig vorhersagen. In 2011 wurde eine Extended-Release-Formulierung zugelassen, die die tägliche Einmalgabe erlaubt. Ein Einschleichen der Dosis während der ersten 14 Tage ist aber weiter erforderlich. Wichtig ist der Hinweis, dass die Matrix unverdaut ausgeschieden werden und im Stuhl sichtbar sein kann. Es besteht dann kein Grund zur Beunruhigung. Seit 2013 gibt es Generika. Aus der Primärtherapie längst verschwunden, gibt es immer noch einige stabil eingestellte PatientInnen, die mittlerweile seit über 20 Jahren erfolgreich mit der Substanz behandelt werden.

Rilpivirin (Edurant®, auch in **Eviplera®**, **Odefsey®** und **Juluca®**, oder als Depotspritze **Rekambys®**) wurde im November 2011 zugelassen. Die Substanz ist wie Etravirin ein DAPY-NNRTI und wirkt gegen isolierte NNRTI-Resistenzen wie K103N oder G190A, hat jedoch eine längere Halbwertszeit von 40 Stunden. In einer Phase IIa-Studie fiel die Viruslast nach 7 Tagen Monotherapie um 1,2 Logstufen – allerdings zeigte sich keine dosisabhängige Wirkung (Goebel 2005). Mit 25 mg wurde die niedrigste Dosis gewählt, die nicht nur deutlich unter allen anderen NNRTIs liegt, sondern möglicherweise auch teilweise zu niedrig ist (Aguri 2016).

In zwei doppelblind randomisierten Phase III-Studien (ECHO und THRIVE) an 1.368 PatientInnen zeigte sich nach 96 Wochen eine mit Efavirenz vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit (Cohen 2011, Molina 2011, Behrens 2014). Auch die Lipide wurden weniger ungünstig beeinflusst (Tebas 2014). In der dritten großen Studie (STaR) wurden Eviplera® und Atripla® offen an 786 unbehandelten PatientInnen verglichen. Es zeigte sich die Nicht-Unterlegenheit – nach 48 Wochen lag die Viruslast bei 89 % unter der Nachweisgrenze, verglichen mit 82 % unter Atripla®, das aufgrund der ZNS-Nebenwirkungen schlechter vertragen wurde (Cohen 2014). Resistenzen und virologisches Versagen wurden allerdings unter Rilpivirin häufiger beobachtet als unter Efavirenz: in ECHO/THRIVE 9 versus 5 %, in STaR 4 versus 1 %

(Cohen 2012+2014). Resistenz-Mutationen betrafen vor allem NNRTIs, aber auch NRTIs (Rimsky 2012) – vor allem bei hoher Virämie. Deshalb wurde die Zulassung auf therapienaive Personen mit einer Viruslast von unter 100.000 Kopien/ml beschränkt. Bei Vorbehandlung sind präexistente Resistenzen zu beachten, es kommt sonst zu Durchbrüchen (Armenia 2017).

Insgesamt wird Rilpivirin gut vertragen. Milde ZNS-Störungen kommen vor, sind allerdings deutlich geringer ausgeprägt als unter Efavirenz. Die anfänglich beobachtete QT-Verlängerung unter hohen Dosen scheint nicht relevant zu sein, auch das Risiko einer Teratogenität ist gering. Ende 2013 wurde die Zulassung auf vorbehandelte PatientInnen erweitert. In der SPIRIT-Studie wechselten 476 PatientInnen mit guter Virussuppression entweder auf Rilpivirin oder blieben auf ihrem geboosterten PI-Regime (maximal zwei Vortherapien erlaubt). Der Wechsel war erfolgreich und besserte die Lipide (Palella 2012). Die Virussuppression blieb immerhin bei 18/19 Personen mit einer historischen K103N bestehen, also einer NNRTI-Mutation (Porter 2016).

Das meist verwendete Präparat ist Odefsey®, die fixe Kombination aus TAF+FTC und Rilpivirin. Bei PatientInnen mit ausreichender Virussuppression war es in zwei großen doppelblind randomisierten Studien (GS-1216 und 1160), in denen von Eviplera® (TDF+FTC+Rilpivirin) oder Atripla® (TDF+FTC+Efavirenz) gewechselt wurde, virologisch nicht unterlegen. Der Wechsel auf Odefsey® wirkte sich positiv auf die Knochendichte aus (Orkin 2017, DeJesus 2017). Ein anderes wichtiges Präparat ist Juluca®, die fixe Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin. Sie wurde in 2018 als erste duale Therapie (2DR) bei vorbehandelten PatientInnen zugelassen. In zwei großen Phase-III-Studien (SWORD I+II) wurde Juluca® gegen die Fortführung einer erfolgreichen ART getestet. Virologisches Versagen war sehr selten, INSTI-Resistenzen traten überhaupt nicht auf (Aboud 2019), allerdings führten ZNS-Nebenwirkungen eher zum Abbruch (insgesamt 7 % nach 100 Wochen), auch milde Nebenwirkungen waren unter diesem 2DR-Regime häufiger zu beobachten. Letztlich ist auch deswegen immer noch ein bisschen unklar geblieben, für wen wann Juluca® eigentlich sinnvoll ist.

Rilpivirin ist insbesondere mit Odefsey® zu einer wichtigen Substanz geworden. Nachteil im Alltag ist, dass parallel zur Einnahme unbedingt eine Nahrungsaufnahme erforderlich ist, um die ausreichende Resorption sicher zu stellen. Ein kalorienreiches Getränk oder Protein-Snack reicht nicht, es muss eine Mahlzeit mit 500 kcal sein (Crauwels 2013). Bei unregelmäßiger Lebensführung oder Diäten kann das Probleme bereiten. Rilpivirin ist bei Adhärenzproblemen daher ungeeignet.

Ein neues Entwicklungsfeld für Rilpivirin ist Long Acting, wo es als Depotspritze (Rekambys®) zum Einsatz kommt (siehe dort).

Literatur zu NNRTIs

Aboud M, Orkin C, Podzamczer D, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet HIV. 2019 Jul 12.

Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:4680-6.

Ankrom W, Yee KL, Sanchez RI. Severe Renal Impairment Has Minimal Impact on Doravirine Pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 2018, 62(8). pii: e00326-18.

Aouri M, Barcelo C, Guidi M, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacogenetics Analysis of Rilpivirine in HIV-1-Infected Individuals. Antimicrob Agents Chemother 2016 Dec 27;61.

Armenia D, Di Carlo D, Calcagno A, et a. Pre-existent NRTI and NNRTI resistance impacts on maintenance of virological suppression in HIV-1-infected patients who switch to a tenofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen. J Antimicrob Chemother 2017;72:855-865.

Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA ≤100,000 copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. AIDS Patient Care STDS 2014, 28:168-75.

Borges ÁH, Lundh A, Tendal B, et al. Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. Clin Infect Dis 2016;63:268-80.

Cohen C, Molina J, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. JAIDS. 2012 Feb 16. [Epub ahead of print]

Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. AIDS 2014, 28:989-97.

Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011, 378:229-37.

Cozzi-Lepri A, Paredes, Phillips AN, et al. The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI. HIV Med 2012, 13:62-72.

Crauwels HM, van Heeswijk RP, Buelens A, Stevens M, Boven K, Hoetelmans RM. Impact of Food and Different Meal Types on the Pharmacokinetics of Rilpivirine. J Clin Pharmacol 2013 May 30.

Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV type 1 transmission: a substudy of pediatric ACTG 316. JID 2002, 186:181-8.

D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. Ann Intern Med 1996, 124:1019-30.

DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV 2017, 4:e205-e213.

ENCORE1 Study Group, et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. Lancet Infect Dis 2015, 15:793-802.

Fätkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, et al. Lipid profiles for etravirine versus efavirenz in treatment-naive patients in the randomized, double-blind SENSE trial. J Antimicrob Chemother 2012, 67:685-690.

Feng M, Sachs NA, Xu M, et al. Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concentrations. Antimicrob Agents Chemother 2016, 60:2241-7.

Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. AIDS 2011, 25:2301-4.

Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. J AIDS 2002, 29:244-53.

Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. Clin Infect Dis 2004, 38:430-2.

Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, et al. Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naive adults with HIV-1 infection in a Phase IIb trial. Antivir Ther 2019, 24:425-435.

Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, et al. An open-label assessment of TMC 125 – new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. AIDS 2003;17:F49-54.

Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in ART-naive patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston.

Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant hiv-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. J Infect Dis 2005, 192:16-23.

Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2019, 81:463-472.

Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. N Engl J Med 2004, 351:229-40.

Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. Antivir Ther 2010, 15:1045-52.

Kumar P, Johnson M, Molina JM, et al. Brief Report: Switching to DOR/3TC/TDF Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through Week 144 in the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2021, 87:801-805.

Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2004, 38:e66-72.

Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007; 370:39-48.

Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. HIV Med 2003, 4:62-6.

Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. NEJM 2010, 363:1499-509.

Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007; 370:29-38.

Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Eng J Med 2003; 349:1036-46.

Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15: 71-5.

Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, et al. Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters. Front Microbiol. 2022 Apr 13;13:846943.

Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet 2011, 378:238-46.

Molina JM, Squires K, Sax PE. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018, 5:e211-e220.

Moltó J, Curran A, Miranda C, et al. Pharmacokinetics of darunavir/cobicistat and etravirine alone and co-administered in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2017 Dec 11.

Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV 2017; 4:e195-e204.

Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Clin Infect Dis 2019, 68:535-544.

Palella FJ Jr1, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. AIDS 2014, 28:335-44.

Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. AIDS 2004, 18:1469-71.

Porter DP, Toma J, Tan Y, et al. Clinical Outcomes of Virologically-Suppressed Patients with Pre-existing HIV-1 Drug Resistance Mutations Switching to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in the SPIRIT Study. HIV Clin Trials 2016, 17:29-37.

Rahim S, Ortiz O, Maslow M, et al. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. AIDS Read 2004, 14:23-4.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2008, 358:2095-106.

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. J AIDS 2012, 59:39-46.

Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, NNRTI-experienced patients: study TMC125-C227. HIV Med 2008, 9:883-96.

Schürmann D, Sobotha C, Gilmartin J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term monotherapy study of doravirine in treatment-naive HIV-infected individuals. AIDS 2016, 30:57-63.

Smith SJ, Pauly GT, Akram A, et al. Rilpivirine and Doravirine Have Complementary Efficacies Against NNRTI-Resistant HIV-1 Mutants. J AIDS 2016, 72:485-91.

Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. Antivir Ther 2011, 16:339-48.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. NEJM 1999, 341:1865-73.

Sterrantino G, Borghi V, Callegaro AP, et al. Prevalence of predicted resistance to doravirine in HIV-1-positive patients after exposure to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Int J Antimicrob Agents 2019, 53:515-519.

Tebas P, Sension M, Arribas J, et al. Lipid Levels and Changes in Body Fat Distribution in Treatment-Naive, HIV-1-Infected Adults Treated With Rilpivirine or Efavirenz for 96 Weeks in the ECHO and THRIVE Trials. Clin Infect Dis 2014, 59:425-34.

Tovar-y-Romo LB, Bumpus NN, Pomerantz D, et al. Dendritic spine injury induced by the 8-hydroxy metabolite of efavirenz. J Pharmacol Exp Ther 2012, 343:696-703.

Usach I, Melis V, Peris JE. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. J Int AIDS Soc 2013; 16: 18567.

Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004, 363:1253-63.

Vingerhoets J, Azijn H, Fransen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. J Virol 2005;79:12773-82.

Wilby KJ, Eissa NA. Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions of Doravirine. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018, 43:637-644.

Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? AIDS 2004, 18:572-4.

Proteaseinhibitoren (PIs)

Wirkungsweise

Die HIV-Protease spaltet ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polyprotein in seine Untereinheiten. Wird die Protease gehemmt und unterbleibt die proteolytische Aufspaltung, entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel. In dem Wissen um die Molekülstruktur der viralen Protease wurden Anfang der 90er die ersten Proteaseinhibitoren (PIs) designt – die Substanzen wurden so modifiziert, dass sie genau in das aktive Zentrum der HIV-Protease passten (Review: Youle 2007).
Proteasehemmer (zu erkennen an der Endung „-navir") haben Mitte der 90er Jahre die HIV-Therapie revolutioniert. In mindestens drei Studien mit klinischen Endpunkten wurde die Wirksamkeit von Indinavir, Ritonavir und Saquinavir gezeigt (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Obgleich die PIs wegen ihrer anfangs hohen Pillenzahl und Nebenwirkungsprobleme (s.u.) zeitweise in die Kritik gerieten, sind sie ein essentieller Bestandteil antiretroviraler Therapien geblieben. Der mit Abstand meistverwendete PI ist Darunavir, für den mit Symtuza® seit 2017 eine erste Fixkombination mit 2 NRTIs existiert. Auch Atazanavir und Lopinavir werden noch gelegentlich eingesetzt, Tipranavir nur in seltenen Resistenzkonstellationen. Die übrigen PIs spielen praktisch keine Rolle mehr und werden hier nur erwähnt, da vereinzelt PatientInnen noch immer auf diesen Regimen verharren.
Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen und der hohen Pillenzahl haben alle PIs ihre Probleme in der Langzeitbehandlung – sie sind alle mehr oder weniger in die Lipodystrophie und Dyslipidämie involviert (Review: Nolan 2003). Auch kardiovaskuläre Erkrankungen (Lundgren 2017) und sexuelle Dysfunktion wurden den PIs zugeschrieben (Schrooten 2001), was allerdings nicht unwidersprochen blieb (Lallemand 2002, Bavinger 2013).
PIs sind im Vergleich zu NNRTIs und INSTIs weniger anfällig für Resistenzen. Unter geboosterten PIs werden in der Primärtherapie nur sehr selten Resistenzen beobachtet, die genetische Barriere ist sehr hoch. Dies gilt nicht nur für Lopinavir/r (Hammer 2006), sondern auch für Atazanavir/r (Malan 2008) und Darunavir/r (Ortiz 2008). Geboosterte PIs werden deshalb insbesondere bei hoher Viruslast und bei Adhärenzproblemen eingesetzt. Bei den PIs der ersten Generation waren Kreuzresistenzen oft recht ausgeprägt. Mit Darunavir und Tipranavir gibt es allerdings zwei PIs der zweiten Generation, die bei den meisten PI-Resistenzen noch gut wirken (siehe unten). Bis auf Atazanavir müssen alle PIs geboostert werden, damit ausreichende Spiegel erreicht werden – entweder mit Ritonavir oder mit Cobicistat (s.u.). Klassenspezifisches Problem sind daher auch Interaktionen, die nicht nur bei antiretroviralen Kombinationen, sondern auch bei der Begleitmedikation beachtet werden müssen (siehe Kapitel *Interaktionen*).

PIs mit Ritonavir oder Cobicistat „boostern" – warum und wie?

Ritonavir ist ein sehr potenter Inhibitor des Isoenzyms 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom P450-Enzymsystems. Durch die Hemmung dieser gastrointestinalen und hepatischen Enzymsysteme können die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter fast aller PIs deutlich gesteigert (im Folgenden eingedeutscht „geboostert") werden: Maximalkonzentration, Talspiegel und Halbwertszeit (Kempf 1997). Die Interaktion zwischen Ritonavir und den übrigen PIs ermöglicht eine Pillenreduktion, reduziert die Häufigkeit der Einnahme und macht die Resorption teilweise unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Das tägliche Einnahmeschema wird vereinfacht. Bei einigen PIs ist so erst die Einmalgabe möglich geworden. Auch in der COVID-19-Therapie wird Ritonavir verwendet, um den SARS-CoV-2-PI Nirmatrelvir (Paxlovid®) zu boostern.

In 2014 wurde mit Cobicistat ein zweiter Booster für die PIs zugelassen. Es war ursprünglich als Booster für den Integrasehemmer Elvitegravir in der Fix-Kombination Stribild® entwickelt und als solche bereits 2013 auf den Markt gebracht worden. In PK-Studien ließen sich mit 150 mg Cobicistat jedoch auch bei Atazanavir und Darunavir ähnliche PI-Spiegel erreichen wie unter Ritonavir (Elion 2011, Kakuda 2014). In einer doppelblind-randomisierten Studie an 692 therapienaiven PatientInnen mit TDF+FTC+Atazanavir waren Effektivität und Verträglichkeit beider Booster vergleichbar (Gallant 2013). Aufgrund dieser Daten ist es auch als eigenständiges Präparat (Tybost®) verfügbar – die Zulassung bleibt allerdings auf Atazanavir und Darunavir beschränkt. Cobicistat ist besser löslich und scheint für weitere STRs geeignet zu sein. So findet es sich nicht mehr nur in Stribild® und Genvoya®, sondern seit 2017 auch in der Fixkombination Symtuza® mit Darunavir. Die moderaten Kreatinin-Anstiege unter Cobicistat reflektieren eine verringerte tubuläre Sekretion und nicht eine eingeschränkte Nierenfunktion (German 2013).
Gewöhnlich wird die Boosterung mit 100–400 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat durch ein „/r“ bzw. „/c“ im Anschluss an den Substanznamen kenntlich gemacht.

Tabelle 2.5: Gängige Proteasehemmer-Dosierungen mit Boosterung

	Dosen (mg)	Pillen*/Tag	Bemerkung
Atazanavir/r oder /c	1 x 300/100**	1 x 2	keine Einschränkung
Darunavir/r	2 x 600/100	2 x 2	keine Einschränkung
Darunavir/r oder /c	1 x 800/100**	1 x 1–2	nur bei begrenzten Mutationen
Fosamprenavir/r	2 x 700/100	2 x 2	kaum noch eingesetzt
Fosamprenavir/r	1 x 1400/200	1 x 4	nur in den USA (PI-naiv) zugelassen
Lopinavir/r	2 x 400/100	2 x 2	einzige feste Booster-Kombination
Lopinavir/r	1 x 800/200	1 x 4	nur bei wenigen PI-Mutationen
Saquinavir/r	2 x 1000/100	2 x 3	kaum noch eingesetzt
Tipranavir/r	2 x 500/200	2 x 4	nur bei Vorbehandlung zugelassen

*Pillenzahlen inklusive Boosterung. **statt 100 mg Ritonavir auch 150 mg Cobicistat möglich (jeweils eine Tablette). Für Darunavir/c gibt es eine STR-Fixkombination mit TAF+FTC

Jede Boosterung birgt theoretisch Risiken. So werden neben den Talspiegeln auch die Spitzenspiegel angehoben – was zu mehr Nebenwirkungen führen kann. Bei jeder Boosterung, vor allem bei Lebererkrankungen, sollten daher in Zweifelsfällen (mangelnde Wirksamkeit, Nebenwirkungen) Plasmaspiegel gemessen werden, da das Ausmaß der Interaktionen im Einzelfall nicht vorhergesagt werden kann. Mitunter werden Dosisanpassungen erforderlich. Wahrscheinlich wird durch Cobicistat das Cytochrom-P450-System selektiver beeinflusst als unter Ritonavir. In bestimmten Situationen kann das relevante Auswirkungen haben, Cobicistat und Ritonavir sind also nicht immer gleich zu setzen (Moltó 2017).

Einzelsubstanzen

Atazanavir (früher **Reyataz®**, Generika) war 2004 der erste PI, der einmal pro Tag gegeben werden konnte. In CASTLE-Studie, in der Atazanavir/r gegen Lopinavir/r an 883 therapienaiven PatientInnen untersucht wurde, war es virologisch gleichwertig, bei besseren Lipidprofilen und gastrointestinaler Verträglichkeit (Molina 2010). In ACTG 5237 war es auch Darunavir weitgehend gleichwertig, dafür aber schwächer und schlechter verträglich als Raltegravir (Lennox 2014). In GS-236-103 war es vergleichbar mit Elvitegravir (DeJesus 2012), in den beiden großen Studien WAVE und ARIA schnitt es bei therapienaiven Frauen dagegen schlechter ab als Elvitegravir und Dolutegravir (Squires 2016, Orrell 2017).

Atazanavir ist der einzige noch verfügbare PI, bei dem die Boosterung nicht obligat ist. Einer Metaanalyse zufolge ist ungeboostertes Atazanavir (400 mg statt 300/100 mg) nicht schlechter als geboosterte PIs (Baril 2014), die Zulassung in Europa beschränkt sich allerdings auf PatientInnen ohne virologisches Versagen und Resistenzmutationen: andernfalls ist es nämlich doch etwas schlechter (Cohen 2005). Eine Mahlzeit ist für eine ausreichende Resorption erforderlich, PPIs und Tenofovir sind bei ungeboostertem Atazanavir nicht zu empfehlen (Fournier 2013). Die hohe Resistenzbarriere ist ohne Boosterung vermutlich niedriger.
Ein wichtiges Problem sind Bilirubin-Erhöhungen, die in etwa 30 % Grad 3–4 erreichen und bei Boosterung noch häufiger auftreten (Squires 2004). Nicht wenige PatientInnen entwickeln einen Ikterus. Der Mechanismus ähnelt der Konjugierungsstörung beim Morbus Meulengracht, ein sonst harmloser Gendefekt wurde identifiziert (Rotger 2005). Obwohl die Hyperbilirubinämie nur selten schwer ist (Eholie 2004), sollte Atazanavir bei Ikterus und deutlicher Bilirubinerhöhung (>5–6 x über Norm) abgesetzt werden. Bei thailändischen PatientInnen, bei denen die Exposition höher ist als bei Kaukasiern, wurde die Atazanavir-Dosis in einer großen Studie erfolgreich reduziert. Hyperbilirubinämien nahmen ab, die virologische Kontrolle blieb bestehen (Bunupuradah 2016). Die im Vergleich zu alten PIs günstigen Einflüsse auf das Lipidprofil sind gegenüber Darunavir oder Raltegravir kaum vorhanden (Lennox 2014). Eine Studie an PI/r-behandelten Personen zeigte keinen Effekt auf das abdominale Fett durch den Wechsel auf Atazanavir/r (Moyle 2012), eine weitere im Vergleich zu Efavirenz sogar die Vermehrung viszeralen Fetts (McComsey 2011).
Das Resistenzprofil Atazanavirs ähnelt dem anderer PIs (Schnell 2003). Die Primärresistenz liegt bei I50L, einer Mutation, die die Empfindlichkeit anderer PIs nicht beeinträchtigt (Colonno 2003). Insgesamt wird Atazanavir heute nur noch selten eingesetzt, vor allem aufgrund der Hyperbilirubinämien und dem mäßigen Abschneiden im Vergleich zu INSTIs. Mangels Bedarf hat BMS Ende 2019 das Originalpräparat Reyataz® eingestellt, allerdings kursieren noch einige Generika. Für ungeboostertes Atazanavir gelten zahlreiche Einschränkungen.

Darunavir (**Prezista®**, Generika, auch in **Symtuza®**) ist ein PI, der ursprünglich von der belgischen Firma Tibotec (inzwischen von Janssen-Cilag bzw. Johnson & Johnson aufgekauft) entwickelt wurde. Mittlerweile ist er der einzige PI von Bedeutung. Darunavir hat eine beeindruckende Wirkung gegen PI-resistente Viren (Koh 2003). Zwei Phase IIb-Studien an fast 600 PatientInnen führten im Februar 2007 in Europa zur beschleunigten Zulassung zunächst für Vorbehandelte (Clotet 2007). Trotz zahlreicher Resistenzen bliebt die Viruslast in der 600 mg Gruppe (600/100 BID) bei immerhin 46 % auch nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml – ein im Vergleich zum Kontroll-PI (10 %) signifikant besseres Ergebnis. Auch in den DUET-Studien, in denen Darunavir mit Etravirin (siehe dort) kombiniert wurde, überzeugte die Substanz. In der TITAN-Studie an 595 überwiegend mit PIs vorbehandelten (jedoch Lopinavir-naiven) Personen hatten 71 % nach 48 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 60 % unter Lopinavir (Madruga 2007). Virologisches Versagen und Resistenzen gegen begleitende Substanzen waren unter Darunavir deutlich seltener; interessanterweise wurde die Effektivität nicht durch PI-Mutationen kompromittiert (De Meyer 2008+2009). Neue Resistenzen unter laufender Therapie sind insgesamt sehr selten (El Bouzidi 2016).
In 2008 wurde die Indikation auf therapienaive Personen ausgeweitet. In ARTEMIS war Darunavir auch bei einmal täglicher Gabe mindestens so effektiv wie Lopinavir (Mills 2009). Die Einmalgabe ist auch bei Vorbehandlung möglich, sofern keine Darunavir-Resistenzen bestehen (Cahn 2011, Lathouwers 2013). In der Primärtherapie wurde Darunavir vor allem gegen Integrase-Hemmer getestet. Obgleich es dabei erneut seine hohe Resistenzbarriere unter Beweis stellte – Resistenzen wurden so gut

wie nicht beobachtet – war es sowohl in FLAMINGO als auch in ACTG 5237 jeweils Dolutegravir und Raltegravir insgesamt etwas unterlegen (Clotet 2014, Lennox 2014).
Darunavir wird gut vertragen. PI-typische gastrointestinale Nebenwirkungen sind eher moderat ausgeprägt, Diarrhoen milder als bei anderen PIs (Clotet 2007, Madruga 2007). Dyslipidämien und Leberwerterhöhungen scheinen kaum eine Rolle zu spielen. Dafür entwickelt sich in 5–15 % ein Rash. Kohortenstudien weisen auf ein leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hin (Lundgren 2017). Eine große Fall-Kontrollstudie fand allerdings kein erhöhtes Risiko, sofern auf andere Faktoren wie ART-Vorgeschichte adjustiert wurde (Costagliola 2019). Anders als für Abacavir gibt es bislang keinen (gut) erklärten Pathomechanismus. Verzerrungen wären somit denkbar – Darunavir wird bevorzugt bei Late Presentern eingesetzt.
Mittlerweile ist eine Boosterung auch mit Cobicistat möglich. Die Kombination (Rezolsta®) ohne NRTI-Backbone ist in Europa zwar zugelassen, wird aber in Deutschland nicht vertrieben. Seit 2017 ist mit Symtuza® eine fixe Kombination aus Darunavir/c+TAF+FTC verfügbar. Zwei große Phase-III-Studien führten zur Zulassung. In AMBER war Symtuza® in der Primärtherapie so effektiv wie die Einzelsubstanzen (Orkin 2019), in EMERALD war die Umstellung von erfolgreichen PI/r-Regimen ebenfalls erfolgreich (Eron 2019), und zwar unabhängig von präexistenten Resistenzen (Lathouwers 2020). Symtuza® sollte zum Essen eingenommen werden, die Bioverfügbarkeit ist dann besser (Crauwels 2019).
Die antivirale Wirkung von Darunavir ist allerdings nicht grenzenlos. Ab drei Resistenzmutationen an den Codons 32, 47, 50 und 87 (De Meyer 2006) sinkt die Effektivität deutlich (Pozniak 2008).
Darunavir ist der einzige PI von Bedeutung, vor allem durch das bislang einzige PI-STR Symtuza®. Für die Einzelsubstanz sind diverse Generika verfügbar. Die Resistenzbarriere ist eine der höchsten überhaupt unter antiretroviralen Therapien, sodass es sich insbesondere bei Adhärenzproblemen oder einem Risiko für Therapieversagen eignet. Im Salvage-Bereich und bei vorbestehenden Resistenzen ist Darunavir nahezu unverzichtbar. Zunehmend wird es auch im Rahmen dualer Therapien untersucht, entweder zusammen mit 3TC oder mit INSTIs (siehe dort).

Lopinavir/r (**Kaletra®**, Generika) war bei der Zulassung im April 2001 der einzige PI mit einer festen Boosterdosis Ritonavir. Es ist noch immer ein häufig verschriebenen PIs weltweit und seit Oktober 2009 auch für die Einmalgabe zugelassen, allerdings nur bei fehlenden oder begrenzten PI-Mutationen (Flexner 2010).
Bei therapienaiven PatientInnen zeigte sich in randomisierten Studien wie ARTEMIS oder CASTLE kein Vorteil gegenüber anderen geboosterten PIs wie Darunavir (Mills 2009) oder Atazanavir (Molina 2008). In ACTG 5142 war Lopinavir/r dem NNRTI Efavirenz sogar unterlegen bzw. schlechter verträglich (Riddler 2008). Bei vorbehandelten Personen war es im Vergleich zu Darunavir/r etwas schwächer (Madruga 2007, De Meyer 2009).
Resistenzen in der Primärtherapie sind selten (Conradie 2004, Friend 2004). Die Resistenzbarriere ist hoch, und wahrscheinlich sind 6–8 kumulative PI-Resistenzen für ein Therapieversagen nötig (Kempf 2002). Wesentliches Problem sind gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoen). Hinzu kommen die oft beachtlichen Dyslipidämien, die ausgeprägter sind als unter Atazanavir (Molina 2008, Mallolas 2009) und Darunavir (Mills 2009). Auch sind zahlreiche Interaktionen zu bedenken (siehe Kapitel *Interaktionen*). In den letzten Jahren wird die Substanz aufgrund Pillenzahl und gastrointestinaler Probleme kaum noch eingesetzt.

Ritonavir (Norvir®) war der erste PI, dessen Wirkung mit klinischen Endpunkten belegt wurde (Cameron 1998). Als alleiniger PI ist Ritonavir jedoch obsolet, da es zu schlecht vertragen wird. Gastrointestinale Beschwerden und periorale Parästhesien sind oft sehr störend. Ritonavir wird daher ausschließlich zum Boostern verwendet,

die dafür übliche „Baby-Dose“ (1–2 x 100 mg) wird besser vertragen. Aufgrund der starken Enzyminduktion bestehen viele Interaktionen und Kontraindikationen (siehe Kapitel *Interaktionen*). Auch metabolische Störungen sind häufiger als unter anderen PIs. Vorsicht ist bei Leberfunktionsstörungen geboten. Eine Renaissance erlebte Ritonavir zuletzt in der COVID-19-Therapie – hier kommt es zum Einsatz, um den SARS-CoV-2-PI Nirmatrelvir (Paxlovid®) zu boostern.

Obsolet – diese PIs sollten (oder können) nicht mehr verordnet werden

Amprenavir (Agenerase®) war im Juni 2000 der fünfte PI in Europa. Er wurde 2004 durch Fosamprenavir (Telzir®, s. unten) ersetzt und vom Markt genommen.

Fosamprenavir (Telzir®, USA: **Lexiva®)** ist besser resorbierbar als Amprenavir. Es wurde 2004 in einer Dosis von 2 x 700 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir täglich (2 x 2 Pillen) zugelassen. Ungeboostert oder einmal täglich sind in Europa nicht offiziell: eine randomisierte Studie (MERIT) konnte die von der EMA geforderte Überlegenheit nicht zeigen. Bei Vorbehandelten ist es etwas schwächer als Lopinavir/r. Fosamprenavir spielt heute keine Rolle mehr: es gibt keinen Vorteil gegenüber anderen PIs. Laut Hersteller soll es Ende 2023 vom Markt genommen werden.

Indinavir (Crixivan®) ist einer der ältesten, anfangs viel eingesetzten PIs. Aufgrund seiner Haut- und Nierenprobleme (Nephrolithiasis!) und der zweimal täglichen Gabe schon lange obsolet, wurde der Vertrieb 2019 eingestellt.

Nelfinavir (Viracept®) war 1998 der vierte PI. Aufgrund hoher Pillenzahlen, Diarrhoen und geringerer antiviraler Potenz wurde die Substanz zuletzt kaum noch eingesetzt – folglich ließ Roche die Zulassung im Januar 2013 erlöschen.

Saquinavir (Invirase 500®, früher **Invirase®**, **Fortovase®)** war im Dezember 1995 der erste zugelassene PI und ist bis heute eine der wenigen Substanzen, deren Wirkung anhand klinischer Endpunkte nachgewiesen wurde (Stellbrink 2000). Die früheren Hardgel-(Invirase®) und Softgel (Fortovase®)-Kapseln wurden 2005 durch Invirase 500®-Tabletten ersetzt, durch die sich die tägliche Pillenzahl auf sechs reduzierte (2 x 2 à 500 mg plus 2 x 100 mg Ritonavir). In GEMINI war Invirase 500® so effektiv wie Lopinavir/r (Walmsley 2009). In 2014 wurde eine Warnung zu QT-Verlängerungen veröffentlicht. Die Dosis soll in der ersten Woche unter EKG-Kontrollen eingeschlichen werden – im Alltag kaum praktikabel. Saquinavir sollte auch deshalb nicht mehr verwendet werden.

Tipranavir (Aptivus®) wurde als erster nicht-peptidische PI im Juli 2005 in Europa für mehrfach vorbehandelte PatientInnen zugelassen. Die mäßige orale Bioverfügbarkeit erfordert die Boosterung mit Ritonavir, verwendet werden sollten 2 x 200 mg (2 x 2!) Ritonavir (McCallister 2004), jeweils zu einer Mahlzeit. Tipranavir zeigt eine gute Wirksamkeit gegen PI-resistente Viren, selbst bei multiplen Mutationen (Larder 2000). Zur Zulassung führten zwei Phase-III-Studien (RESIST) an 1.483 intensiv vorbehandelten PatientInnen mit mindestens einer primären PI-Mutation, in denen Tipranavir einem Vergleichs-PI überlegen war (Hicks 2006).
Wesentliche Nebenwirkungen sind Dyslipidämien, die ausgeprägter sind als unter Vergleich-PIs, sowie teilweise deutliche Erhöhungen der Transaminasen. In der Primärtherapie schnitt Tipranavir auch deswegen schlechter ab als Lopinavir/r (Cooper 2016). Die Indikation bleibt deswegen limitiert auf „mehrfach vorbehandelte Erwachsene mit Viren, die gegen mehrere PIs resistent sind“. Bei erhöhten Transaminasen sollte es abgesetzt bzw. vermieden werden. Hinzu kommen ungünstige Interaktionen (siehe dort): Die Spiegel von Abacavir oder Etravirin sinken, die Kombinationen sind zu vermeiden. Tipranavir wird heute in der Salvage-Therapie – dank neuer Optionen – praktisch nicht mehr gebraucht.

Literatur zu Proteasehemmern

Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, et al. Absence of resistance mutations in antiretroviral-naive patients treated with ritonavir-boosted saquinavir. Antivir Ther. 2006;11:631-635.

Baril J, Conway B, Giguère P, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction. HIV Med 2014;15:301-10.

Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. PLoS One. 2013;8(3):e59551.

Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. AIDS 2011, 25:929-939.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9.

Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2. Lancet 2007;369:1169-78.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet 2014, 383:2222-31.

Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. Curr Med Res Opin 2005, 21:1683-92.

Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47:1324-33.

Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naive patient. AIDS 2004, 18:1084-5.

Cooper DA, Cordery DV, Zajdenverg R, et al. Tipranavir/Ritonavir (500/200 mg and 500/100 mg) Was Virologically Non-Inferior to Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg) at Week 48 in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: A Randomized, Multinational, Multicenter Trial. PLoS One 2016, 11:e0144917.

Costagliola D, Potard V, Lang S, et al. Is the Risk of Myocardial Infarction in People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Associated With Atazanavir or Darunavir? A Nested Case-Control Study Within the French Hospital Database on HIV. J Infect Dis 2019 Dec 11. pii: jiz481.

Crauwels HM, Baugh B, Van Landuyt E, et al. Bioequivalence of the Once-Daily Single-Tablet Regimen of Darunavir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide Compared to Combined Intake of the Separate Agents and the Effect of Food on Bioavailability. Clin Pharmacol Drug Dev 2019, 8:480-491.

Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial. Ann Intern Med 2011, 154:445-456.

De Meyer S, Hill A, Picchio G, DeMasi R, De Paepe E, de Béthune MP. Influence of baseline protease inhibitor resistance on the efficacy of darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir in the TITAN trial. J AIDS 2008, 49:563-4.

De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, et al. Characterization of virologic failure patients on darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients. AIDS 2009, 23:1829-40.

DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2012, 379:2429-38.

Eholie SP, Lacombe K, Serfaty L, et al. Acute hepatic cytolysis in an HIV-infected patient taking atazanavir. AIDS 2004, 18:1610-1.

El Bouzidi K, White E, Mbisa JL, et al. HIV-1 drug resistance mutations emerging on darunavir therapy in PI-naive and -experienced patients in the UK. J Antimicrob Chemother 2016, 71:3487-3494.

Elion R, Cohen C, Gathe J, et al. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. AIDS 2011, 25:1881-6.

Eron JJ, Orkin C, Cunningham D, et al. Week 96 efficacy and safety results of the phase 3, randomized EMERALD trial to evaluate switching from boosted-protease inhibitors plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate regimens to the once daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in treatment-experienced, virologically-suppressed adults living with HIV-1. Antiviral Res 2019, 170:104543.

Flexner C, Tierney C, Gross R, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naive patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2010, 50:1041-52.

Focà E, Ripamonti D, Motta D, Torti C. Unboosted atazanavir for treatment of HIV infection: rationale and recommendations for use. Drugs 2012, 72:1161-73.

Fournier C, Higgins N, Thomas R, et al. Negligible effect of tenofovir on atazanavir trough concentrations and genotypic inhibitory quotients in the presence and absence of ritonavir. Ther Drug Monit 2013; 35:264-9.

Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a rit/lopinavir-based regimen. AIDS 2004, 18:1965-6.

Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. J Infect Dis 2013, 208:32-9.

German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. J AIDS 2012, 61:32-40.

Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. Antivir Ther 2010;15:993-1002.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2006;296:827-843.

Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. JAMA 2002;288:169-80.

Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006, 368:466-475.

Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in PI-expe-rienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. Antiviral Therapy 2002, 7:165-174.

Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:654-60.

Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant HIV in vitro. Antimic Ag Chemo 2003; 47: 3123-3129. http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/10/3123

Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. HIV Clin Trials 2012, 13:119-30.

Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. J AIDS 2002, 30: 187-90.

Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8.

Lathouwers E, De La Rosa G, Van de Casteele T, et al. Virological analysis of once-daily and twice-daily darunavir/ritonavir in the ODIN trial of treatment-experienced patients. Antivir Ther. 2013 Apr 4.

Lathouwers E, Wong EY, Brown K, et al. Week 48 Resistance Analyses of the Once-Daily, Single-Tablet Regimen Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) in Adults Living with HIV-1 from the Phase III Randomized AMBER and EMERALD Trials. AIDS Res Hum Retroviruses 2020, 36:48-57.

Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Ann Intern Med 2014, 161:461-71.

Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis. 2017 Dec 9

Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet 2007; 370:49-58.

Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. J AIDS 2008, 47:161-7.

Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. J AIDS 2008; 47:161-167.

McCallister S, Valdez H, Curry K, et al. A 14-day dose-response study of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir in treatment-naive HIV-1-infected patients. J AIDS 2004, 35:376-82.

McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. Clin Infect Dis 2011, 53:185-96.

Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. 30. AIDS 2009, 23:1679-88.

Molina JM, Andrade-Villanueva J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. J AIDS 2010, 53:323-32.

Moltó J, Curran A, Miranda C, et al. Pharmacokinetics of darunavir/cobicistat and etravirine alone and co-administered in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2017 Dec 11.

Moyle GJ, Andrade-Villanueva J, Girard PM, et al. A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. Antivir Ther 2012;17:689-700.

Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. Drugs 2003, 63:2555-74.

Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. AIDS 2004, 18:2137-2144.

Orkin C, Eron JJ, Rockstroh J, et al. Week 96 results of a phase 3 trial of darunavir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. AIDS 2019 Dec 10.

Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. Clin Infect Dis 2017; 65:2112-18.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2008, 358:2095-2106.

Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003, 349: 2293-303.

Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in ART-naive HIV-1-infected patients. JAIDS 2004, 35:22-32.

Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. JID 2005, 192:1381-6.

Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. AIDS 2001, 15: 1019-23.

Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003, 349: 2304-15.

Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. Antivir Ther 2011, 16:339-48.

Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. HIV Clin Trials 2012, 13:233-44.

Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Safety and efficacy of a 36-week induction regimen of abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2010, 11:69-79.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73.

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2009, 50:367-74.

Wasmuth JC, Lambertz I, Voigt E, et al. Maintenance of indinavir by dose adjustment in HIV-1-infected patients with indinavir-related toxicity. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:901-8.

Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 2007;60:1195-205.

Integrase-Inhibitoren

Wirkungsweise

Die Integrase ist neben der Reversen Transkriptase und der Protease eines der drei Schlüsselenzyme im HIV-1-Replikationszyklus. Dieses aus 288 Aminosäuren bestehende und vom HIV-*pol*-Gen kodierte Enzym ist bei der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA im Zellkern beteiligt (Nair 2002). In menschlichen Zellen gibt es wahrscheinlich kein der Integrase vergleichbares Enzym. Die Integration viraler DNA verläuft über vier Schritte, die theoretisch alle inhibiert werden könnten und hier nur grob vereinfacht dargestellt werden (Review: Engelman 2018).

1. Bindung des Integrase-Enzyms im Zytoplasma an die virale DNA: Dadurch entsteht ein relativ stabiler sogenannter Präintegrationskomplex → Pyranodipyrimidine können als Integrase-DNA-Bindungshemmer diesen Schritt hemmen.
2. 3'-Prozessierung: In einem ersten katalytischen Schritt schneidet die Integrase ein Dinukleotid an beiden Enden der viralen DNA heraus und produziert nun neue 3'-Hydroxylenden innerhalb des Präintegrationskomplexes → sogenannte Prozessierungsinhibitoren sind Styrylquinolone oder Diketosäuren.
3. Strangtransfer: Nachdem der so veränderte Präintegrationskomplex durch Kernporen in den Zellkern eingeschleust wurde, bindet die Integrase an die Wirts-DNA. Dabei vermittelt sie das Andocken und die irreversible Bindung der Hydroxylenden der viralen DNA an die Phosphodiesterbrücken der Wirts-DNA → dieser Schritt wird durch die zugelassenen Integraseinhibitoren gehemmt, so genannte Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs, Endung „-gravir").
4. Lückenreparatur: Die Kombination aus viraler DNA und Wirtszell-DNA ist ein intermediäres Produkt mit Lücken, die durch wirtszelleigene Reparaturenzyme repariert werden. Hierfür ist wohl keine Integrase mehr notwendig → die Reparatur kann aber durch zum Beispiel Methylxanthine gehemmt werden.

Nachdem das Prinzip der Strangtransfer-Inhibition aufgedeckt wurde (Hazuda 2000), wurde Raltegravir im Dezember 2007 als erster INSTI zugelassen. Inzwischen sind mit Elvitegravir, Dolutegravir, Bictegravir und Cabotegravir vier weitere verfügbar. Wie bei allen neuen Wirkstoffklassen bleiben einige Fragen offen. Zwar scheinen Effektivität und Verträglichkeit kurz- und mittelfristig gut zu sein, über Langzeittoxizitäten ist jedoch nichts bekannt. Sowohl neuropsychiatrische Ereignisse (meist mild) kommen vor (Hoffmann 2019), ebenso zum Teil erhebliche Gewichtszunahmen, vor allem in Kombination mit TAF (Hill 2019, Sax 2019). Die Mechanismen liegen weiterhin weitgehend im Dunkeln. Ein weiteres Problem ist relativ niedrige Resistenzbarriere bei der ersten INSTI-Generation Raltegravir und Elvitegravir. Dies kann sich bei vorbestehenden Resistenzen bemerkbar machen (Eron 2009). Klassenübergreifende Kreuzresistenzen sind möglich.

Probleme gibt es zudem mit dem Messen von Plasmaspiegeln, deren große inter- und individuelle Variabilität keine verlässlichen Aussagen erlaubt (Cattaneo 2012). Sind einmal Resistenzen vorhanden, sollten INSTIs wie die NNRTIs abgesetzt werden, da die Replikationsfähigkeit wohl nicht beeinträchtigt wird und weitere Mutationen verhindert werden (Wirden 2009). Trotz dieser Probleme sind die INSTIs aus der HIV-Therapie nicht mehr wegzudenken. Angesichts der hohen Potenz und der guten Verträglichkeit sprechen viele schon vom INSTI-Zeitalter. Im Folgenden werden die Einzelsubstanzen besprochen.

Einzelsubstanzen

Bictegravir (früher GS-9883, Bestandteil von **Biktarvy®**) von Gilead Sciences benötigt anders als Elvitegravir keine Boosterung, die Halbwertzeit von 18 Stunden erlaubt überdies die tägliche Einmalgabe täglich. Seit seiner Zulassung im Juni 2018 ist Bicte-

gravir ausschließlich als Biktarvy® verfügbar, einer Fixkombination mit TAF+FTC. Die Wirksamkeit Bictegravirs lag in der Monotherapie bei über 2 Logstufen (Gallant 2017). Sie erstreckt sich über viele INSTI-Resistenzen, ganz vereinzelt auch gegen Dolutegravir-resistente Isolate. Allerdings sind Kreuzresistenzen die Regel (Tsiang 2016) und das Resistenzprofil entspricht weitgehend dem Dolutegravirs (Saladini 2019).
In der Primärtherapie wurde Biktarvy® in großen Phase-III-Studien gegen Dolutegravir verglichen, in GS-1489 gegen Dolutegravir+ABC+3TC (Triumeq®), in GS-1490 gegen Dolutegravir+TAF+FTC. In beiden Studien war Biktarvy® nach 96 Wochen der Vergleichstherapie virologisch nicht unterlegen und wurde gut vertragen. Es gab kaum Abbrüche, selten virologisches Versagen und keine einzige Resistenz (Wohl 2019, Stellbrink 2019).
Mittlerweile gibt es auch für vorbehandelte PatientInnen gute Daten. In GS-1878 bestand die Vortherapie aus geboosterten PIs wie Darunavir/r und Atazanavir/r (Daar 2018), in GS-1844 war es Triumeq® (Molina 2018) und in GS-1961, einer reinen Frauen-Studie, fast ausschließlich Elvitegravir (Kityo 2018). In allen Studien blieb die virologische Suppression bestehen. Neben Frauen wurden auch andere chronisch unterrepräsentierte Gruppen in randomisierten Studien untersucht, darunter Menschen schwarzer Hautfarbe (Hagins 2021) und ältere Menschen über 65 Jahre (Maggiolo 2022).
Die Verträglichkeit war gut, im Vergleich zu Dolutegravir sogar etwas besser (Wohl 2019). In 1878 berichteten etwas mehr PatientInnen über meist milde Kopfschmerzen (12 versus 4 %). In der doppelblind randomisierten GS-4030-Studie wurden ausdrücklich Resistenzen gegen NRTIs, NNRTIs und PIs zugelassen, um das Potential von Biktarvy® bei präexistenten Resistenzen zu ermitteln (Sax 2021). Aufgenommen wurden Personen auf Dolutegravir-haltigen Regimen, randomisiert wurde zwischen Biktarvy® und Dolutegravir plus TAF+FTC. Die Wirkung blieb gut, trotz zum Teil deutlicher Resistenzen vor allem im NRTI-Bereich – Bictegravir und Dolutegravir scheinen ein ähnliches Salvage-Potential zu haben.
Die Verträglichkeit der Kombination ist gut, allerdings wird Biktarvy® auch mit Gewichtszunahme in Verbindung gebracht, die in etwa der von Dolutegravir entsprechen dürfte (Sax 2019). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen haben wir in den ersten Monaten ebenfalls in genauso häufig gesehen wie unter Dolutegravir, etwa 3 % brechen die Therapie deswegen ab (Hoffmann 2020). Es besteht ein geringes Interaktionspotential. Bictegravir wird nicht renal eliminiert.
Fazit: Bictegravir ist ein hochwirksamer INSTI, der ohne Booster auskommt und in unserer täglichen Praxis nicht nur Elvitegravir, sondern auch andere Substanzen verdrängt hat. Ein wirklich bedeutender Vorteil gegenüber Dolutegravir lässt sich allerdings bislang nicht feststellen – außer der Tatsache, dass Bictegravir eben in einem TAF-basierten STR zur Verfügung steht. Anders als bei Dolutegravir ist dagegen ein flexibler Einsatz nicht möglich, es gibt nur diese eine Fixkombination. Die Resistenzprofile zwischen Bictegravir und Dolutegravir überlappen sich weitgehend.

Cabotegravir (**GSK744**, **Vocabria®**) ist ein INSTI, der Dolutegravir echt ähnlich ist. Es bestehen starke Kreuzresistenzen mit den Zweitgenerations-INSTIs Dolutegravir und Bictegravir. Gerade bei INSTI-Mutationen, die unter Erstgenerations-INSTIs Raltegravir und Elvitegravir auftreten, scheint die Potenz etwas niedriger zu sein (Saladini 2019, Smith 2019). Cabotegravir wird ausschließlich als Depotpräparat in Kombination mit dem NNRTI Rilpivirin (Rekambys®) verwendet (Cabotegravir plus Rilpivirin Long Acting, CARLA). CARLA erfordert je zwei intramuskuläre Injektionen. PK-Studien ergaben eine Halbwertszeit von 21–50 Tagen nach intramuskulärer Injektion. Auch nach Absetzen sind über viele Monate noch Spiegel im Plasma nachweisbar (Stellbrink 2018).

Als Monotherapie sank die Viruslast durch einmalige Injektionen um 2,2–2,3 Logstufen (Spreen 2013). In der Pilotstudie LATTE erhielten 243 therapienaive Personen zwei NRTIs und verschiedene orale Dosen Cabotegravir oder Efavirenz. Anschließend wechselten die PatientInnen auf CARLA oder blieben auf Efavirenz plus 2 NRTIs. Nach 48 Wochen erreichten 82 % eine Viruslast unter der Nachweisgrenze, verglichen mit 71 % unter dem Efavirenz-Standardregime (Margolis 2015). In LATTE-2, einer Phase IIb-Studie, erhielten 309 Personen nach einer Induktion entweder alle 4 bzw. 8 Wochen CARLA oder eine orale ART mit Cabotegravir plus ABC+3TC. Die Rate an nicht nachweisbarer Viruslast nach 96 Wochen lagen mit 87 % bzw. 94 % in den Injektionsarmen sogar höher als unter oraler ART (84 %). Allerdings wurden bei nahezu allen TeilnehmerInnen Reaktionen an den Einstichstellen beobachtet, die immerhin bei 15 % „moderat" waren (Margolis 2017). Die Zufriedenheit war dennoch hoch, auch noch nach 5 Jahren (Smith 2022).
Zwei großen Phase-III-Studien sorgten in 2019 für Aufsehen und letztlich für die Zulassung. In ATLAS waren 705 Personen mit verschiedenen ART-Regimen im Mittel vier Jahre erfolgreich vorbehandelt (Swindells 2020), in FLAIR hatten 629 therapienaive Personen zunächst eine mehrmonatige Induktionstherapie mit Triumeq® erhalten, 566 wurden randomisiert (Orkin 2020+2021). In beiden Studien blieb jeweils die eine Hälfte auf der alten ART, die andere wechselte auf vierwöchentliche Injektionen. Sowohl in ATLAS als auch in FLAIR zeigte sich die Nicht-Unterlegenheit von CARLA. Die Rate an nicht mehr nachweisbarer Viruslasten zu Woche 48 war vergleichbar (93–96 %), allerdings gab es in beiden Studien im LA-Arm insgesamt einige wenige virologische Versager, von denen einige sogar eine Kombination aus NNRTI- und INSTI-Resistenzen zeigten. Auch wenn es zumeist russische Patienten mit dem HIV-Subtyp A waren – CARLA hat hier erste kleine Kratzer erhalten. Die Spiegel bei Therapieversagen waren relativ niedrig, aber nicht zu niedrig, um das Versagen erklären zu können. Im November 2017 wurde ATLAS um ATLAS-2M erweitert. In dieser Studie wurden vier- mit achtwöchentlichen Injektionen von CARLA verglichen und die Nicht-Unterlegenheit des 8-Wochen-Armes nach 96 Wochen gezeigt (Jäger 2021). Die Zulassung vom Cabotegravir erstreckt sich demzufolge über 4 und 8 Wochen.
Es werden ausreichende Spiegel auch im ZNS erzielt (Letendre 2019). Die Gabe ist auch bei schwerer Niereninsuffizienz gefahrlos möglich (Parasrampuria 2019). Die gleichzeitige Gabe von Rifabutin geht, die Spiegel bleiben ausreichend (Ford 2019). Bei Rifampicin ist das dagegen wahrscheinlich nicht der Fall (Rajoli 2019).
Cabotegravir wird auch als PrEP entwickelt. In großen Phase-III-Studien war es herkömmlicher PrEP überlegen, in den USA ist es seit 2022 unter dem Handelsnamen Apretude® zugelassen (Landovitz 2022, siehe *PrEP*-Kapitel).

Dolutegravir (**Tivicay®**, Bestandteil von **Dovato®**, **Juluca®**, **Triumeq®**) von ViiV Healthcare ist ein INSTI der zweiten Generation und der erste, mit dem 2014 eine einmal tägliche, ungeboosterte INSTI-Gabe möglich wurde. In Phase IIa fiel die Viruslast unter 10 Tagen Monotherapie um bis zu 2,5 Logstufen (Min 2011).
Therapienaive PatientInnen: In SPRING-2, einem doppelblind randomisierten Test gegen Raltegravir BID waren nach 96 Wochen 81 % versus 76 % unter der Nachweisgrenze, bei gleicher Verträglichkeit. Bei Therapieversagen wurden weniger Resistenzen beobachtet (Raffi 2013). In SINGLE war die Fixkombination aus Dolutegravir+ ABC+3TC (Triumeq®) bei 833 therapienaiven Personen etwas besser als TDF+FTC+ Efavirenz (Walmsley 2013). In FLAMINGO war Dolutegravir Darunavir/r virologisch sogar überlegen (Clotet 2014), in der reinen Frauen-Studie ARIA auch Atazanavir (Orrell 2017). In zwei weiteren Phase-III-Studien waren Dolutegravir-haltige Regime so effektiv wie Bictegravir (Wohl 2019, Stellbrink 2019). In den GEMINI-Studien zeigte sich, dass bei vielen PatientInnen auch eine Zweifachkombination mit

Dolutegravir+3TC reicht, und zwar selbst bei solchen mit hoher Viruslast (Cahn 2019, Eron 2020).
Vorbehandelte PatientInnen: In der doppelblind-randomisierten SAILING-Studie an 715 Personen mit einer Plasmavirämie von mindestens 400 Kopien/ml unter ART (die Hälfte mit Dreiklassen-Resistenz) war Dolutegravir Raltegravir virologisch überlegen (Cahn 2013). Selbst bei INSTI-Resistenzen besteht noch Wirksamkeit: die VIKING-Studien zeigten, dass bei Raltegravir- und Elvitegravir-Resistenzen höhere Dosen Dolutegravirs helfen können, die Resistenzen zu überwinden (Eron 2013, Castagna 2014). Unter 100 mg Dolutegravir erreichte ein beträchtlicher Teil noch eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Auf der anderen Seite haben sich im Rahmen von Deeskalationskonzepten duale Kombinationen (s. weiter unten) mit Rilpivirin (Aboud 2019) oder 3TC (van Wyk 2020) bewährt.
Dolutegravir wird gut vertragen, auch in höheren Dosen (Castagna 2014). Leichte Kreatinin-Erhöhungen beruhen auf der Hemmung eines renalen Transportersystems. Relativ typisch sind (meist milde) Schlafstörungen, nach unserer Erfahrung vor allem bei Frauen und Älteren (Hoffmann 2017). Relativ hohe Raten (milder) Nebenwirkungen wurden auch in STRIIVING und SWORD (Trottier 2017, Aboud 2019). Der Wechsel von geboosterten PIs verbessert allerdings die Lipide (Gatell 2017). Insbesondere mit TAF wurden zuletzt deutliche Gewichtszunahmen beobachtet (Venter 2019, Sax 2019), die Ursache ist noch unklar. Ein aus Botswana berichtetes höheres Risiko für Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen hat sich hingegen nicht bewahrheitet (Zash 2019).
Die Resistenzbarriere ist höher als bei anderen INSTIs (Hightower 2011). Die Wirkung bleibt bei einigen INSTI-Resistenzen bestehen, nimmt allerdings bei Raltegravir-typischen Mutationen am Codon 148 ab (Castagna 2014+2017, Anstett 2017). Relevante Interaktionen mit geboosterten PIs bestehen nicht, allerdings reduziert Etravirin die Spiegel deutlich (Song 2011). Bei Rifampicin ist eine Dosiserhöhung notwendig (Dooley 2013). Die Resorption bleibt durch Nahrungsaufnahme unbeeinflusst (Song 2012).
Dolutegravir ist fraglos eine der wichtigsten antiretroviralen Substanzen. Vorteile sind die hohe Resistenzbarriere und die verzichtbare Boosterung, nicht zuletzt aber auch die Flexibilität: Mit Juluca® (plus Rilpivirin) und Dovato® (plus 3TC) sind zwei duale Therapien verfügbar (siehe weiter unten) – ob STR, 2DR oder Einzelsubstanz: Dolutegravir erlaubt eine individualisierte Therapie.

Elvitegravir (Bestandteil in **Stribild®** und **Genvoya®**) ist ein INSTI von Gilead Sciences, der chemisch den Chinolon-Antibiotika ähnelt (Sato 2006). Elvitegravir muss geboostert werden, nur dadurch ist die tägliche Einmalgabe möglich. Um unabhängig von dem Monopol-Booster Ritonavir zu sein, wurde Elvitegravir zusammen mit dem neuen Pharmakoenhancer Cobicistat entwickelt. In einer ersten Studie sank die Viruslast nach 10 Tagen Monotherapie um etwa 2 Logstufen (DeJesus 2006). Bei Vorbehandlung zeigte sich ein guter Effekt im Vergleich zu einem geboosterten PI (Zolopa 2010).
Bei *unbehandelten* PatientInnen war die „QUAD"-Pille (Stribild®), eine Fixkombination aus den vier Gilead-Substanzen Elvitegravir, Cobicistat, TDF und FTC, in zwei Phase III-Studien so effektiv wie eine Standardtherapie mit jeweils TDF+FTC plus Efavirenz (Sax 2012) oder Atazanavir (DeJesus 2012). Stribild® wurde im Juni 2013 zugelassen. Mittlerweile wurde TDF durch TAF ersetzt. In zwei großen Phase III-Studien gab es unter der neuen „$QUAD_{TAF}$"-Pille Genvoya® signifikant weniger renale und ossäre Nebenwirkungen. Genvoya® wurde Anfang 2016 zugelassen und hat Stribild® bereits weitgehend verdrängt (Sax 2015).
Bei *vorbehandelten* PatientInnen erzielte Elvitegravir in einer doppelblind randomisierten Phase-III-Studie bei über 700 Personen mit Resistenzen vergleichbare Effekte

wie Raltegravir (Elion 2013). Der Wechsel von einer virologisch wirksamen PI- und NNRTI-Therapie ist ebenfalls möglich, wie zwei große Studien zeigten (Arribas 2014, Pozniak 2014). Allerdings waren hier die TeilnehmerInnen unter Erst- oder Zweitlinien-Therapie, vorbestehende Resistenzen nur sehr eingeschränkt erlaubt. Dies galt auch für eine große Studie, in von verschiedenen Regimen aus anderen Studien auf Genvoya® gewechselt wurde (Mills 2016). Bei intensiver Vorbehandlung (wie in STARTMRK mit Raltegravir, siehe unten) ist also Vorsicht angebracht. Bei vorbehandelten PatientInnen mit Nierenschäden besserten sich Proteinurie und Knochendichte durch den Wechsel von TDF auf TAF, gerade hier ist Genvoya® zu bevorzugen (Pozniak 2016).
Vertragen wird Elvitegravir gut, eine spezifische Nebenwirkung ist der Substanz kaum zuzuordnen. PatientInnen, die von einer NNRTI-Therapie auf Elvitegravir wechselten, berichteten über mehr Kopfschmerzen und Übelkeit (Pozniak 2014), beim Wechsel von einem PI war dies allerdings nicht der Fall (Arribas 2014). Etwas mehr als bei anderen INSTIs treten wahrscheinlich Durchfälle auf.
Hinsichtlich der Resistenzmutationen gibt es mindestens zwei Resistenzpfade, und zwar über T66I oder E92Q (Shimura 2008). Größtenteils überlappen sich die Resistenzprofile von Elvitegravir und Raltegravir, klassenübergreifende Kreuzresistenzen sind wahrscheinlich (DeJesus 2007, Garrido 2012). Die Resistenzbarriere ist wahrscheinlich niedriger als unter Zweitgenerations-INSTIs.
Relevante Interaktionen mit Elvitegravir selbst bestehen kaum, die Interaktionen sind durch den Booster Cobicistat bedingt. Viele Substanzen, die durch CYP3A metabolisiert werden, sind kontraindiziert oder eher zu vermeiden (Nguyen 2016).
Mit der Zulassung von Biktarvy® hat Elvitegravir seit 2018 innerhalb kurzer Zeit deutlich an Boden verloren. Die niedrigere Resistenzbarriere, die starre Fixkombination, vor allem aber die interaktionsträchtige Boosterung erweisen sich als Hauptnachteile. Eigentlich gibt es kaum noch Gründe, die gegenwärtig für Elvitegravir sprechen. Die Einzelsubstanz Elvitegravir (**Vitekta®**) wird in Deutschland nicht vermarktet, obwohl sie in Europa zugelassen ist.

Raltegravir (Isentress®) war im Dezember 2007 der erste zugelassene INSTI. Es hat eine breite Wirkung gegen R5- und X4-trope HIV-1-Stämme und gegen HIV-2. Unter zehntägiger Monotherapie sank die Viruslast um ca. 2 Logstufen (Markowitz 2006). Zwei identisch designte Studien, BENCHMRK-1 und -2, führten zunächst zur Zulassung bei *vorbehandelten* PatientInnen (Cooper 2008, Steigbigel 2008). Insgesamt 699 Personen mit Dreiklassen-Resistenz erhielten zu einer optimierten Therapie entweder 2 x 400 mg Raltegravir oder Placebo. Nach 16 Wochen erreichten 79 % versus 43 % eine Viruslast unter 400 Kopien/ml. Ohne eine einzige aktive Substanz lag die Rate immer noch bei 57 % (versus 10 %). Sogar nach fünf Jahren waren die Effekte sichtbar (Eron 2013). In der SAILING-Studie an intensiv vorbehandelten PatientInnen war es allerdings Dolutegravir unterlegen (s.o.).
Auch bei *therapienaiven* PatientInnen war Raltegravir erfolgreich. In STARTMRK war Raltegravir Efavirenz überlegen, sowohl virologisch als auch hinsichtlich der Verträglichkeit. Die Effekte hielten über fünf Jahre an (Rockstroh 2013). Seit September 2009 ist Raltegravir auch für die Primärtherapie zugelassen. In SPRING-2 war es etwas schwächer als Dolutegravir (s.o.). In der dreiarmigen ARDENT-Studie war es Atazanavir/r und Darunavir/r überlegen (Lennox 2014). Weil die Viruslast unter Raltegravir schneller abfällt als unter PIs und NNRTIs (Siliciano 2009), wurde es auch in Eradikationsansätzen untersucht (siehe Kapitel *Heilung*).
Die Verträglichkeit ist exzellent und möglicherweise, auch was Schlafstörungen angeht, noch besser als bei anderen INSTIs, in BENCHMRK war sie mit Placebo vergleichbar. Anekdoten gibt es zu Rhabdomyolyse oder Hepatitis (Dori 2010, Tsukada 2010). Niereninsuffizienz erfordert keine Dosisanpassung.

Es scheint drei Resistenzpfade zu geben, und zwar an den Codons N155, Q148 und Y143, die im katalytischen Kern der Integrase lokalisiert sind. Resistenzen treten vergleichsweise schnell auf, es besteht eine breite Kreuzresistenz mit Elvitegravir (Anstett 2017). Bei Vorbehandlung und vor allem NRTI-Resistenzen ist das Eis durchaus dünn: in SWITCHMRK (Eron 2010) kam es nach dem Wechsel von Lopinavir/r auf Raltegravir in 6 % zu Virusdurchbrüchen. Auch wenn die kleinere SPIRAL-Studie dies nicht nachvollziehen konnte (Martinez 2010), spricht dies gegen ein allzu naives Wechseln von geboosterten PIs auf Raltegravir.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 1 Tablette zu 400 mg, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die einmal tägliche Gabe von 800 mg war in QDMRK etwas schwächer (Eron 2011), eine neu formulierte Dosis (1 x 2 Tabletten zu 600 mg) zeigte in der doppelblind randomisierten ONCEMRK-Studie an 802 PatientInnen dagegen eine Nicht-Unterlegenheit (Cahn 2017). Sie wurde 2017 zugelassen.

Raltegravir ist weder ein Induktor noch ein Inhibitor des Cytochrom 450-Enzymsystems. Relevante Interaktionen mit anderen antiretroviralen Substanzen sind unwahrscheinlich (Rizk 2014): Raltegravir bleibt eine Option bei interaktionsträchtiger Komedikation wie Tuberkulostase (Grinsztejn 2014) oder Chemotherapien. Sogar die Kombination mit Rifampicin scheint möglich (Wenning 2009). Allerdings steigen die Raltegravir-Spiegel um das 3–4fache, wenn gleichzeitig PPIs wie Omeprazol gegeben werden – die klinische Relevanz ist allerdings unklar (Iwamoto 2009).

Insgesamt ist Raltegravir ein exzellent verträgliches Medikament mit guter Wirksamkeit und geringem Interaktionspotenzial. Nachteil ist, dass es nicht in Fixkombinationen verfügbar ist. Außerdem ist die Resistenzbarriere niedriger als für Zweitgenerations-INSTIs.

Literatur zu Integrase-Inhibitoren

Aboud M, Orkin C, Podzamczer D, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet HIV 2019, 6:e576-e587.

Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2008, 52:4228-32.

Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. Retrovirology 2017, 14:36.

Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2014, 14:581-9.

Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2017, 4:e486-e494.

Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. J AIDS 2019 Dec 10.

Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013, 382:700-8.

Castagna A, Ferrara M, Galli L, et al. Long-term efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects failing therapy with HIV-1 integrase strand inhibitor-resistant virus. J Antimicrob Chemother. 2017 Oct 24.

Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. J Infect Dis 2014, 210:354-62.

Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. J Antimicrob Chemother 2012, 67:460-4.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet 2014, 383:2222-31.

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. NEJM 2008, 359:355-65.

Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1. Lancet HIV 2018;5:e347-e356

de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszcyn JE, Dorama W, Moha DA, Brinkman K. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. AIDS 2016, 30:2831-2834.

DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection. Lancet 2012, 379:2429-38.

Delelis O, Thierry S, Subra F, et al. Impact of Y143 HIV-1 integrase mutations on resistance to raltegravir in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother 2010, 54:491-501.

Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. J AIDS 2013, 62:21-7.

Dori L, Buonomini AR, Viscione M, Sarmati L, Andreoni M. A case of rhabdomiolysis associated with raltegravir use. AIDS 2010, 24:473-5.

Elion R, Molina JM, et al; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. J Acquir Immune Defic Syndr 2013, 63:494-7.

Engelman AN, Singh PK. Cellular and molecular mechanisms of HIV-1 integration targeting. Cell Mol Life Sci 2018, 75:2491-2507.

Eron J, Hung CC, Baril JG, et al. Virologic Response by Baseline Viral Load With Dolutegravir Plus Lamivudine vs Dolutegravir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine: Pooled Analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Jan

Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2011, 11:907-15.

Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis 2013, 207:740-8.

Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 2013, 13:587-96.

Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1+2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. Lancet 2010, 375:396-407.

Ford SL, Lou Y, Lewis N, et al. Effect of rifabutin on the pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects. Antivir Ther 2019, 24:301-308.

Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. JAIDS 2017, 75:61-66.

Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. AIDS 2017, 31:2503-2514.

Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. Lancet Infect Dis 2014, 14:459-67.

Hagins D, Kumar P, Saag M, et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Black Americans With HIV-1: A Randomized Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2021, 88:86-95.

Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. AIDS 2008, 22:1224-1226.

Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. Science 2000, 287:646-50.

Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. Antimicrob Agents Chemother 2011, 55:4552-9.

Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? J Virus Erad 2019, 5:41-43.

Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. AIDS Rev 2019;21:4-10.

Hoffmann C, Schewe K, Fenske S, et al. Short-term neuropsychiatric tolerability of bictegravir combined with emtricitabine/tenofovir alafenamide in clinical practice. Antivir Ther 2020, 25:83-90.

Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, Wyen C. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV Medicine 2017, 18:56-63.

Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, et al. Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir. Clin Infect Dis 2009, 48: 489-492.

Jaeger H, Overton ET, Richmond G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e679-e689.

Kityo C, Hagins D, Koenig E, et al. Switching to Fixed-Dose Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. J AIDS 2019, 82:321-328.

Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. NEJM 2021, 385:595-608.

Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Ann Intern Med 2014, 161:461-71.

Maggiolo F, Rizzardini G, Molina JM, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older individuals with HIV: Results of a 96-week, phase 3b, open-label, switch trial in virologically suppressed people ≥65 years of age. HIV Med. 2022 May 8.

Margolis DA, Brinson CC, Smith GH, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. Lancet Inf Dis 2015, 15:1145-55.

Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet 2017, 390:1499

Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. AIDS 2010, 24:1697-707.

Miller M, Barnard R, Witmer M, et al. Short-term raltegravir monotherapy does not predispose patients to develop RAL resistance during subsequent combination therapy: analysis of samples from protocol 004. Abstract 557, 17th CROI 2010, San Francisco.

Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection. Lancet Infect Dis 2016; 16:43–52.

Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. AIDS 2011, 25:1737-45.

Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1. Lancet HIV 2018;5:e357-e365.

Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. Rev Med Virol 2002, 12:179-93.

Nguyen T, McNicholl I, Custodio JM, et al. Drug Interactions with Cobicistat- or Ritonavir-Boosted Elvitegravir. AIDS Rev 2016, 18:101-111.

Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med 2020, 382:1124-1135.

Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. Lancet HIV 2021, 8:e185-e196.

Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA). Lancet HIV 2017;4:e536-e546.

Parasrampuria R, Ford SL, Lou Y, et al. A Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Cabotegravir in Adults With Severe Renal Impairment and Healthy Matched Control Participants. Clin Pharmacol Drug Dev 2019, 8:674-681.-1510.

Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. J AIDS 2016, 71:530-7.

Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2014, 14:590-9

Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013, 13:927-35.

Rajoli RK, Curley P, Chiong J, et al. Predicting Drug-Drug Interactions Between Rifampicin and Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. J Infect Dis 2019, 219:1735-42.

Rizk ML, Houle R, Chan GH, Hafey M, Rhee EG, Chu X. Raltegravir has a low propensity to cause clinical drug interactions through inhibition of major drug transporters: an in vitro evaluation. Antimicrob Agents Chemother 2014, 58:1294-301.

Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J AIDS 2013, 63:77-85.

Saladini F, Giannini A, Boccuto A, et al. Comparable In Vitro Activities of Second-Generation HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) on HIV-1 Clinical Isolates with INSTI Resistance Mutations. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Dec 20;64(1).

Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. J Med Chem 2006, 49:1506-8.

Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet 2012, 379:2439-48.

Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis 2019 Oct 14. pii: ciz999.

Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al. Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis 2021, 73:e485-e493.

Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015, 385:2606-15.

Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). J Virol 2008;82:764-74.

Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montréal.

Smith GHR, Henry WK, Podzamczer D, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine in Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: 5-Year Results From the LATTE-2 Study. Open Forum Infect Dis. 2021, 8:ofab439.

Smith SJ, Zhao XZ, Burke TR Jr, et al. Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. Retrovirology 2018, 15:37.

Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of Atazanavir and Atazanavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of the Next-Generation HIV Integrase Inhibitor, S/GSK1349572. Br J Clin Pharmacol 2011, 72:103-8.

Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. Antimicrob Agents Chemother 2012, 56:1627-9.

Song I, Borland J, Min S, et al. The effect of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. Antimicrob Agents Chemother 2011, 55:3517-21.

Spreen W, Min S, Ford SL, et al. Pharmacokinetics, safety, and monotherapy antiviral activity of GSK1265744, an HIV integrase strand transfer inhibitor. HIV Clin Trials 2013, 14:192-203.

Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. NEJM 2008, 359:339-354.

Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection. Lancet HIV 2019;6:e364-e372.

Stellbrink HJ, Hoffmann C. Cabotegravir: its potential for antiretroviral therapy and preexposure prophylaxis. Curr Opin HIV AIDS 2018, 13:334-340.

Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. AIDS 2013, 27:1771-8.

Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. N Engl J Med 2020, 382:1112-1123.

Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. Antivir Ther 2017, 22:295-305.

Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, et al. Antiviral activity of bictegravir (GS-9883), a novel potent integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. Antimicrob Agents Chemother 2016, 60:7086-7097.

Tsukada K, Teruya K, Tasato D, et al. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. AIDS 2010, 24:160-1.

van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. Clin Infect Dis. 2020 Jan 6.

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. N Engl J Med 2019, 381:803-815.

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013, 369:1807-18.

Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. Antimicrob Agents Chemother 2009, 53:2852-6.

Wirden M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. J Antimicrob Chemother. 2009, 64:1087-90.

Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. Patient 2018, 11:561-573.

Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2019;6:e355-e363.

Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. N Engl J Med 2019, 381:827-840.

Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H, et al. Activity of elvitegravir, a once-daily integrase inhibitor, against resistant HIV Type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. J Infect Dis 2010, 201:814-22.

Entry-Inhibitoren

Wirkungsweise

Bei dem Eintritt von HIV in die CD4-Zelle gibt es drei Schlüssel-Stellen:
1. Die Bindung über das Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor („Attachment“)
2. Die Bindung an Korezeptoren und schließlich
3. Die Fusion von Virus und Zelle

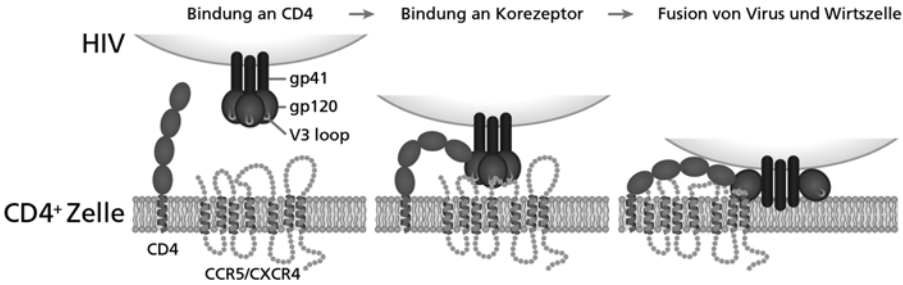


Abbildung 2.2: Der Eintritt von HIV in die CD4-Wirtszelle mit den drei entscheidenden Schritten.

Alle drei Schritte des Eintritts können medikamentös gehemmt werden. Schritt 1 wird durch Attachment-Inhibitoren, Schritt 2 durch Korezeptorantagonisten und Schritt 3 durch Fusions-Inhibitoren gehemmt. Alle drei Wirkstoffklassen werden vereinfacht als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Entry-Inhibitoren waren nach den NRTIs, NNRTIs und den PIs die vierte Wirkstoffklasse in der antiretroviralen Therapie. Im Gegensatz zu den anderen Klassen wirken sie nicht intrazellulär, sondern setzen bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Replikationszyklus von HIV an – ein Umstand, von dem man sich eine bessere Verträglichkeit erhofft. Mit Maraviroc, T-20, Ibalizumab und Fostemsavir gibt es mittlerweile vier grundverschiedene Präparate auf dem Markt, die in diesem Kapitel besprochen werden sollen. Für weitere Entry-Inhibitoren, insbesondere auch auf das spannende Feld der breit neutralisierenden Antikörper, sei auf das nächste ART-Kapitel 2024/2025 verwiesen.

Attachment-Inhibitoren

Das Andocken des HIV-Glykoproteins gp120 an den CD4-Rezeptor ist der erste Schritt beim Eintritt von HIV in die Zelle. Theoretisch lässt sich das Andocken (Attachment) bzw. die Interaktion von gp120 und CD4 auf verschiedene Weise hemmen – so kann sowohl der CD4-Rezeptor als auch die Bindungsstelle von gp120 blockiert werden. Folglich sind die Attachment-Inhibitoren heterogen, sodass man vermutlich gar nicht von einer einzelnen Substanzklasse sprechen kann. Bereits Anfang der 90er Jahre wurde mit löslichen Molekülen experimentiert, die das Andocken von HIV an CD4-Zellen verhindern (Daar 1990, Schooley 1990). Was im Labor zunächst gut ausgesehen hatte, funktionierte im Menschen leider nicht, wahrscheinlich aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von löslichem CD4 (wenige Minuten). Polymorphismen im gp120-Gen können eine natürliche Resistenz bei einigen Viren bewirken (Charpentier 2012).

Einzelsubstanzen

Fostemsavir (Rukobia®, GSK3684934, früher auch **BMS-663068)** ist eine Prodrug des Attachment-Inhibitors **Temsavir** (BMS-6265209) der Firma BMS. Es ist ein Nachfolger von BMS-488043, das in 2004 gestoppt wurde. Als „small molecule" bindet es reversibel an gp120 von HIV und verhindert eine Konformationsänderung dieses Moleküls, die für das Andocken an die CD4-Zelle notwendig ist. Es bindet also nicht wie Ibalizumab (s. unten) an den CD4-Rezeptor, sondern an das Virus selbst. Die Wirkung erstreckt sich über R5 und X4-trope Viren. Die Viruslast in Monotherapie sinkt zwischen 1,2 und 1,8 Logstufen (Nettles 2012). Leider zeigten sich große interindividuelle Schwankungen. Relativ häufig waren Kopfschmerzen und Rash (meist mild). In einer Phase IIb-Studie erhielten 251 vorbehandelte Personen mit einer Virämie von mindestens 1.000 Kopien/ml TDF, Raltegravir sowie entweder verschiedene Dosen Fostemsavir (600-1200 mg) oder Atazanavir/r. In den experimentellen Armen erreichten etwa 70 % eine Virussuppression, vergleichbar mit dem Kontrollarm (Thompson 2017).
Da Fostemsavir diverse Transporter-Proteine (u.a. für Statine) hemmt, ist mit Interaktionen zu rechnen, Dosisanpassungen erforderlich (Landry 2016). Ein weiteres Problem könnte die rasche Resistenzentwicklung sein; die Bindungsstelle von gp120 ist eine der variabelsten Stellen überhaupt. Bei einigen Personen, die noch nie mit Attachment-Inhibitoren behandelt worden waren, fanden sich Resistenzen aufgrund natürlicher Polymorphismen im gp120-Gen (Charpentier 2012). Die Resistenzen wurden genauer charakterisiert (Zhou 2013) und betreffen wohl den hierzulande eher seltenen HIV-Subtyp O (Alessandri-Gradt 2018). Gegenüber anderen Entry-Inhibitoren scheinen keine Kreuzresistenzen zu bestehen. In der obigen Phase-II-Studie traten im Fostemsavir-Arm allerdings häufiger Resistenzen auf (vorwiegend Raltegravir betreffend) als unter Atazanavir (Lataillade 2017).
Mittlerweile ist die Substanz von ViiV Healthcare übernommen worden. Der Trend geht scharf in Richtung Salvage-Therapie: In der Phase III-Studie BRIGHTE wurden 371 vorbehandelte Personen mit Therapieversagen (>400 Kopien/ml) und Dreiklassen-Versagen mit Fostemsavir und einer optimierten Hintergrund-ART behandelt. Alle waren intensiv vorbehandelt, weniger als die Hälfte hatte noch mehr als eine aktive Substanz. Nach 96 Wochen (Lataillade 2020) hatten immerhin 60 % eine Viruslast unter 40 Kopien/ml erreicht, in der Subgruppe ohne jede Option waren es noch 37 %. Die Ansprechraten waren nicht nur von der Zahl der noch aktiven Substanzen in der optimierten Begleit-ART abhängig, sondern auch von der Viruslast und den CD4-Zellen. Je höher die Virämie, je niedriger die CD4-Zellen, umso niedriger die Raten (Ackerman 2021). Die Verträglichkeit war insgesamt gut, über Grad 1 hinausgehende Nebenwirkungen sind selten und vorwiegend gastrointestinaler Art. Anfang 2021 erteilte die EMA die Zulassung für „Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht". Damit ist Fostemsavir zu einer potentiell wichtigen Salvage-Option geworden. Angesichts der sehr scharf begrenzten Indikation, dem vom GBA bescheinigten fehlenden Zusatznutzen (angeblich wären, so die kaum nachvollziehbare Begründung, die Daten der BRIGHTE-Studie ungeeignet) und der zweimal täglichen Gabe führt Fostemsavir allerdings – trotz guter Verträglichkeit und Wirksamkeit – bislang ein Nischendasein. Es ist zu befürchten, dass sich das ganze Potential dieser Substanz nie zeigen wird.

Ibalizumab (früher **TNX-355, Trogarzo®**) ist ein monoklonaler Antikörper, der direkt an den CD4-Rezeptor bindet und so den Eintritt von HIV verhindert. Er muss infundiert werden, im Falle Ibalizumabs in zweiwöchigen Abständen über jeweils 30–60 Minuten. Im Gegensatz zu anderen Attachment-Inhibitoren scheint Ibalizumab

nicht die Bindung von gp120 an CD4 zu verhindern, sondern eher die anschließende konformationelle Änderung und damit die Bindung von gp120 an CCR5 und CXCR4. Es ist also eher ein Post-Attachment-Inhibitor. Eine Frage ist, ob die Funktionalität der CD4-Zellen nicht beeinträchtigt wird. Angeblich ist die Bindungsstelle von Ibalizumab an CD4 auch anders lokalisiert als die Bindungsstellen der natürlichen CD4-Liganden, den HLA-Klasse-II-Molekülen. Die CD4-Zellen sollten ihre normalen Funktionen also wahrnehmen können: hoffen wir, dass dem so ist. Entwickelt zunächst von Biogen ab 1997, dann von Tanox, TaiMed Biologics und zuletzt Theratechnologies, ist Ibalizumab der Antikörper mit den meisten klinischen Erfahrungen. In einer placebokontrollierten Phase-II-Studie (Norris 2006) erhielten intensiv vorbehandelte PatientInnen zusätzlich zu einer optimierten ART alle zwei Wochen eine Infusion mit zwei unterschiedlichen Dosen (10 bzw. 15 mg/kg) oder Placebo. Nach 48 Wochen war ein anhaltender Viruslastabfall von etwa einer Logstufe in beiden Verum-Armen zu beobachten. In einer Phase IIb-Studie wurde Ibalizumab bei 113 intensiv vorbehandelten PatientInnen alle 2 oder 4 Wochen gegeben. Nach Woche 24 hatten 59 % bzw. 31 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml erreicht (Khanlou 2011). In einer weiteren Studie erreichten immerhin noch 43 % von 40 intensiv vorbehandelten Personen nach 24 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml – bei zweiwöchentlichen Infusionen. Der virologische Erfolg blieb meist über 48 Wochen bestehen (Emu 2018). Die Verträglichkeit war gut. Auch die subkutane Applikation wird untersucht, ist aber möglicherweise etwas schwächer (Lin 2017). Wahrscheinlich ist statt der Infusionen auch die Bolusgabe möglich (DeJesus 2022).
Trogarzo® wurde in der EU im September 2019 zugelassen zur Behandlung von Menschen mit „multiresistentem HI-Virus, für die kein anderes supprimierendes Regime zusammengestellt werden kann“. Angesichts der Jahrestherapiekosten von mehr als 100.000 Euro und der notwendigen, vierzehntägigen Infusionen erhielten in Deutschland allerdings nur sehr wenige PatientInnen die Infusionen.
Nachdem Trogarzo® durch den GBA vor allem angesichts der spärlichen Datenlage keinen Zusatznutzen bescheinigt bekam, konnte sich das Unternehmen Theratechnologies im Rahmen des AMNOG-Prozesses mit dem GKV-Spitzenverband nicht auf einen Preis einigen. Konsequenz: Theratechnologies gab bekannt, Ibalizumab in Zukunft nur noch in Nordamerika zu vertreiben. Für die wenigen Einzelfälle, in denen Ibalizumab weiterhin notwendig ist, besteht die Möglichkeit des Einzelimports gemäß §73 AMG. Wichtig ist dabei, den Fall gut zu begründen und die Kostenübernahme durch die Krankenkasse vorher zu klären. Mit Einführung von Fostemsavir und Lenacapavir sind zwei neue Optionen verfügbar geworden, die Ibalizumab allerdings weitgehend verzichtbar erscheinen lassen.

Korezeptorantagonisten

Neben dem CD4-Rezeptor braucht HIV für den Eintritt in die Zielzelle so genannte Korezeptoren. Die beiden wichtigsten sind CCR5 und CXCR4, die Mitte der 90er Jahre entdeckt wurden (Alkhatib 1996, Deng 1996, Doranz 1996). Benannt wurden sie nach ihren natürlichen Chemokinen, die normalerweise an sie binden. Deren Nomenklatur leitet sich von der Aminosäurensequenz ab. Bei CCR5-Rezeptoren sind es die „CC-Chemokine“ MIP und RANTES, bei CXCR4-Rezeptoren ist es das „CXC-Chemokin“ SDF-1. HIV-Varianten benutzen entweder CCR5- oder CXCR4-Rezeptoren für den Eintritt in die Zielzelle und werden entsprechend als R5- oder X4-Viren bezeichnet. R5-Viren infizieren vorwiegend Makrophagen (früher: „M-trope“ Viren), X4-Viren vorwiegend T-Zellen (früher: „T-trope“ Viren). „Dualtrope“ Viren können beide Rezeptoren benutzen, darüber hinaus gibt es noch Mischpopulationen von R5- und X4-Viren. Bei den meisten Menschen mit einer HIV-Infektion sind in frühen Infektionsstadien R5-Viren zu finden; X4-Viren, die wahrscheinlich auch ein breite-

res Spektrum von Zellen infizieren können, treten erst später auf. Sie kommen außerdem fast nur in X4/R5-Mischpopulationen vor. Der Tropismuswechsel R5 zu X4 geht oft mit einer Krankheitsprogression einher (Connor 1997, Scarlatti 1997).
Bei einigen Menschen besteht eine angeborene, reduzierte Expression des CCR5-Rezeptors. Diese ist auf eine 32-Basenpaar-Deletion im CCR5-Gen (Δ32-Mutation) zurückzuführen. Menschen mit einem solchen Gendefekt infizieren sich schlechter mit HIV, bei einer Infektion verläuft die Progression zu AIDS langsamer (Dean 1996, Liu 1996, Samson 1996). Das Fehlen des CCR5-Rezeptors aufgrund dieses Gendefekts bleibt offenbar sonst weitgehend ohne Krankheitswert. Die medikamentöse CCR5-Rezeptor-Blockade durch CCR5-(Korezeptor)-Antagonisten ist somit ein attraktives therapeutisches Ziel. In 2008 wurde der Fall eines HIV-Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und allogener Stammzelltransplantation veröffentlicht, dessen gesunder Stammzellspender homozygot für die Δ32-Mutation war – nach der Transplantation blieb die Viruslast auch ohne ART über mehr als zehn Jahre unter der Nachweisgrenze (Hütter 2009, Allers 2011).
Bei therapienaiven PatientInnen liegen in etwa 80–90 % R5-Populationen vor, bei vorbehandelten sind es etwa 50 % (Hoffmann 2007). Der Rezeptor-Tropismus korreliert mit dem Infektionsstadium. Je höher die CD4-Zellen und je niedriger die Viruslast, umso eher liegen R5-Viren vor. Reine X4-Populationen gibt es dagegen fast nur in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Oberhalb von 500 CD4-Zellen/µl sind sie nur in 6 % zu finden, bei weniger als 25 CD4-Zellen/µl dagegen in über 50 % (Brumme 2005). CCR5-Antagonisten sollten also eher früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Als Salvage-Strategie sind sie bei fortgeschrittener Infektion (und X4-Viren) oft ungeeignet.

Tropismus-Test

Zwar scheinen CCR5-Antagonisten bei X4/R5-Mischpopulationen ohne negative Effekte zu bleiben (siehe unten), doch ist schon allein aus Kostengründen ein Test vor Therapie notwendig, um individuell zu klären, ob der Einsatz eines CCR5-Antagonisten überhaupt Sinn macht (siehe *Resistenz*-Kapitel).
Für eine *phänotypische* Tropismusbestimmung stehen kommerzielle Assays zur Verfügung, sie sind jedoch aufwändig, gelingen nur bei mindestens 500–1000 Viruskopien/ml und dauern mehrere Wochen. Die technisch einfachere und kostengünstigere *genotypische* Tropismusbestimmung wurde inzwischen validiert und hat die phänotypische Testung in der Routine weitgehend abgelöst. Seit 2013 ist sie eine Kassenleistung. Dabei konzentriert man sich auf die V3 Schleife des Hüllproteins gp120, da HIV mit dieser Region an den Korezeptor bindet. Allerdings scheint der Tropismus nicht nur durch die Sequenz der V3-Schleife determiniert zu werden – Viren mit identischer V3-Schleife können sich im Tropismus unterscheiden (Low 2007). Wesentlicher Vorteil der genotypischen Testung ist, dass sie auch aus proviraler DNA und somit bei Virussuppression möglich und valide ist. Die Messung aus proviraler DNA untersucht das Erbgut von HIV, das in das Genom infizierter Zellen integriert ist (Soulié 2010, Poveda 2017).

Tropismus-Shift und andere Konsequenzen

Unter CCR5-Antagonisten ist bei PatientInnen, deren Therapie virologisch nicht erfolgreich ist, ein selektionsbedingter Shift hin zu X4-Viren zu beobachten. Diese X4-tropen Viren werden wahrscheinlich aus präexistenten Pools selektioniert (Westby 2006). In einer Pilotstudie, in der Infizierte mit X4/R5-Mischpopulationen Maraviroc erhielten, waren die CD4-Zellen gegenüber Placebo sogar erhöht (Saag 2009) – eine durch den X4-Shift bedingte HIV-Progression unter CCR5-Antagonisten scheint also eher unwahrscheinlich.

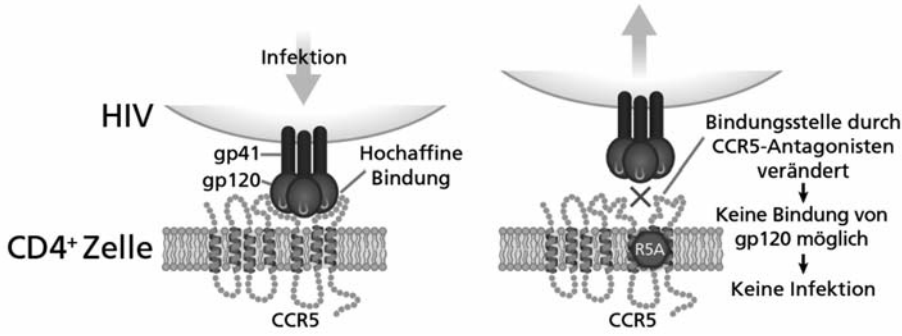


Abbildung 2.3: Wirkung des allosterischen CCR5-Antagonisten Maraviroc. Durch die Bindung in eine transmembrane Tasche wird das Rezeptormolekül räumlich verändert, was dann letztlich die Bindung des viralen Proteins gp120 an den Rezeptor unmöglich macht. Der Rezeptor wird also nicht einfach nur besetzt. R5A = CCR5-Antagonist

Obwohl Menschen mit dem angeborenem Δ32-Gendefekt normalerweise gesund sind, gibt es Befürchtungen, dass eine medikamentöse Blockade negative Folgen hat – zu irgendwas muss dieser Chemokin-Rezeptor schließlich gut sein. Menschen mit der Δ32-Deletion sind deshalb in zahllosen Studien untersucht worden, ob bei ihnen bestimmte Erkrankungen häufiger (oder seltener) sind. Eine eindeutige Assoziation liegt nicht vor – am intensivsten diskutiert wurde ein vermehrtes Auftreten von West-Nil-Virusinfektionen (Glass 2006). Eine Metaanalyse ergab keine negativen Auswirkungen von Maraviroc auf die Immunfunktion (Ayoub 2007). Weil die Δ32-Deletion protektiv für Rheuma zu sein scheint (Prahalad 2006), wurde Maraviroc bei rheumatoider Arthritis getestet, allerdings erfolglos.
Frühe Beobachtungen von besonders guten CD4-Zellanstiegen unter Maraviroc führten zu der These, dass CCR5-Antagonisten möglicherweise als Immunmodulatoren dienen könnten. Eine Metaanalyse fand jedoch keine Hinweise auf einen verbesserte Immunrekonstitution (Pichenot 2012). In ANRS 146 (OPTIMAL) ergab die zusätzliche Gabe bei 409 Late Presentern mit AIDS oder niedrigen Helferzellen keinerlei immunologische, virologische oder klinische Vorteile (Lelievre 2017).

Einzelsubstanzen

Maraviroc (Celsentri®, USA: Selzentry®) ist der erste und bislang einzige CCR5-Antagonist, der im September 2007 für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen wurde. Maraviroc bindet allosterisch an den Rezeptor (siehe Abbildung 2). Unter Maraviroc-Monotherapie fiel die Viruslast nach 10–15 Tagen um etwa 1,6 Logstufen (Fätkenheuer 2005). Bei Non-R5-Viren wirkt Maraviroc nicht, allerdings stiegen in einer Studie überraschenderweise die CD4-Zellen (Saag 2009). Zur Zulassung führten zwei fast identische Phase-III-Studien, MOTIVATE-1 und -2. In diese waren 1.049 mehrfach vorbehandelte PatientInnen mit R5-Viren und mindestens 5.000 Kopien/ml aufgenommen worden, die entweder mit drei Klassen vorbehandelt waren und/oder bei denen gegen drei Klassen virale Resistenzen vorlagen (Gulick 2008, Fätkenheuer 2008). Gegeben wurde entweder 300 mg Maraviroc einmal, 150 mg Maraviroc zweimal täglich oder Placebo zu einer optimierten Therapie – in dieser waren allerdings Substanzen wie Darunavir oder Raltegravir nicht erlaubt. Nach 48 Wochen lag der Anteil mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml in den Maraviroc-Armen deutlich höher als unter Placebo (46 % und 43 % gegenüber 17 %). Der Effekt zeigte sich auch bei hoher Viruslast und multiplen Resistenzen (Fätkenheuer 2008) und blieb über 96 Wochen stabil (Hardy 2010). Die Verträglichkeit unterschied sich nicht von Placebo. Überdies hatte der durch den selektionsbedingte Shift zu X4-Viren, der bei

der Hälfte ohne virologischen Therapieerfolg zu beobachten war, keine negativen Konsequenzen.
Auch an therapienaiven PatientInnen wurde Maraviroc getestet (Cooper 2010, Sierra-Madero 2010). In der MERIT-Studie erhielten 721 Personen zu AZT+3TC entweder Efavirenz oder Maraviroc 300 mg zweimal täglich (ein Once-Daily-Arm war wegen schlechterer Wirksamkeit vorzeitig gestoppt worden). Virologisches Versagen wurde häufiger beobachtet (12 versus 4 %). Zwar stiegen die CD4-Zellen deutlicher an, doch die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Efavirenz wurde nicht ganz erreicht. Erstaunlicherweise wurde der Wirkunterschied nur in Ländern der südlichen Hemisphäre beobachtet. Eine retrospektive Analyse ergab zudem, dass fast 4 % in den Wochen zwischen Screening und Baseline einen Shift von R5- zu dualtropen Viren gezeigt hatten. Bei diesen war das Ansprechen besonders schlecht. Retrospektiven Untersuchungen zufolge wäre der Unterschied zwischen Maraviroc und Efavirenz bei besseren Tropismustests nicht relevant gewesen (Cooper 2010). Die FDA erteilte Maraviroc deshalb im November 2009 die Zulassung auch für therapienaive PatientInnen. Der europäischen Behörde reichten die Daten nicht. Die Zulassung bleibt hierzulande beschränkt. In 2014 musste die MODERN-Studie, der Versuch einer Nuke-Sparing-Strategie mit Maraviroc+Darunavir/r, beendet werden. Die Wirkung war etwas schwächer als gegenüber der Standard-Therapie (Stellbrink 2016). Der Ansatz aus PI/r und Maraviroc erwies sich auch bei Vorbehandlung einer Standardtherapie als unterlegen (Rossetti 2017, Pett 2018).
Maraviroc ist gut verträglich, auch bei Langzeiteinsatz (Gulick 2014). In MERIT lagen die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen nur bei 4 gegenüber 14 % unter Efavirenz. Auch die Lipidprofile fielen günstiger aus (MacInnes 2011).
Zu Resistenzen sind die Daten limitiert. Offensichtlich sorgen Mutationen in den für die V3-Schleife des Hüllproteins gp120 zuständigen Genen für eine volle Resistenz, die Viren können dabei R5-trop bleiben – ein Shift zu X4 ist also nicht notwendig. Die Mutationen sind vor allem in der Spitze der Schleife lokalisiert und könnten dem Virus helfen, entweder an den durch Maraviroc räumlich veränderten CCR5-Rezeptor zu binden oder aber die Affinität der Viren für ungebundene CCR5-Rezeptoren zu erhöhen (Westby 2007). Insgesamt scheint die Resistenzbarriere eher hoch zu sein (Jubb 2009). Wichtig für die Praxis ist, dass sich die empfohlene Maraviroc-Dosis nach der Begleittherapie richtet. Bei geboosterten PIs (außer Tipranavir) wird die übliche Dosis von 2 x 300 mg halbiert, bei Efavirenz (oder anderen Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Carbamazepin) muss sie dagegen verdoppelt werden. Bei INSTIs sind keine Dosisanpassungen notwendig. Angesichts der notwendigen Tropismus-Testung, der (in Europa) beschränkten Zulassung und der nicht ganz unkomplizierten Dosierung bleibt der Einsatz Maraviroc in der HIV-Therapie begrenzt – trotz der hervorragenden Verträglichkeit.

Fusionsinhibitoren

Fusionsinhibitoren unterbinden den letzten Schritt des Eintritts von HIV in die Zielzelle: Diese Fusion von Virus und Zelle ist komplex: Nach der Bindung an den CD4- und an den Korezeptor wird eine Konformationsänderung im viralen Transmembranprotein gp41 auslöst. Dieses gp41-Protein spießt dann eine Haarnadelartige Verbindung in die Zellmembran, seine beiden „Arme" – die C-terminale Region im Virus verankert, die N-terminale Region andere hakt in der Zellmembran – klappen zusammen und ziehen so Virushülle und Zellmembran zueinander. Kurz vor dem Zusammenklappen befindet sich gp41 in einer Intermediär-Position: die beiden Arme stehen für einen Moment aufgeklappt – und bilden Angriffspunkte für Fusionsinhibitoren (Root 2001).

Einzelsubstanzen

T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon®) ist unter den FIs der Prototyp und seit Mai 2003 in Europa bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen zugelassen. Als relativ großes Peptid muss es subkutan injiziert werden. T-20 bindet an die Intermediärstruktur des HIV-Proteins gp41, die bei der Fusion von HIV mit der Zielzelle entsteht. In frühen Studien zur intravenösen Monotherapie fiel die Viruslast dosisabhängig um 1,6–2 Logstufen (Kilby 1998+2002).

Zwei Phase III-Studien an 995 intensiv vorbehandelten PatientInnen mit meist multiresistenten Viren sorgten für die Zulassung der subkutanen Gabe (Lalezari 2003, Lazzarin 2003). In TORO-1 sank die Viruslast durch nach 48 Wochen um 0,94 Logstufen, in TORO-2 um 0,78 Logstufen (Nelson 2005). Einen virologischen Benefit zeigte T-20 auch in weiteren Studien (siehe *Salvage*-Kapitel) mit Tipranavir und Darunavir, aber auch Maraviroc oder Raltegravir.

Unerwartet war in TORO die Häufung von Lymphadenopathien und bakteriellen Pneumonien (Trottier 2005). Als Ursache wird eine Bindung von T-20 an Granulozyten vermutet. Wesentliche Nebenwirkungen sind die obligaten (98 % in TORO), oft schmerzhaften Hautreaktionen an den Einstichstellen. Viele PatientInnen weigern sich irgendwann, mit T-20 fortzufahren (siehe Kapitel *Nebenwirkungen*). Die Entwicklung eines Bioinjektionssystems, bei dem T-20 in die Haut gepresst wird, wurde wieder eingestellt. Die doppelte Dosis nur einmal am Tag zu injizieren, wird nicht empfohlen: die Talspiegel sind zu niedrig (Thompson 2006).

Resistenzen treten relativ schnell auf, scheinen aber die virale Fitness zu reduzieren (Lu 2002). Es reichen Punktmutationen, die eine kurze Sequenz im gp41-Gen betreffen (Mink 2005). Da T-20 ein großes Peptid ist, werden Antikörper gebildet. Diese beeinträchtigen die Wirkung jedoch nicht (Walmsley 2003).

Können mit T-20 latente Reservoire geleert werden? Nach zunächst positiven Berichten machten neuere Studien diese Hoffnungen zunichte (Gandhi 2010, Morand-Joubert 2012). Ein wichtiger Punkt bleiben auch die Kosten. Aufgrund des aufwendigen Herstellungsprozesses – der Firma zufolge ist T-20 „eine der kompliziertesten Substanzen", die man je hergestellt hat – verdoppelt sich der Preis für die ART.

Fazit: Aufgrund der umständlichen Applikationen spielt T-20 praktisch keine Rolle mehr. Im Salvagebereich kann es noch in Einzelfällen wertvoll sein, allerdings kann es fast immer durch INSTIs ersetzt werden (De Castro 2009, Grant 2009).

Literatur zu (zugelassenen) Entry-Inhibitoren

Ackerman P, Thompson M, Molina JM, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. AIDS 2021, 35:1061-1072.

Alessandri-Gradt E, Charpentier C, Leoz M, et al. Impact of natural polymorphisms of HIV-1 non-group M on genotypic susceptibility to the attachment inhibitor fostemsavir. J Antimicrob Chemother 2018, 73:2716-2720.

Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. Science 1996;272:1955-8.

Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. Blood 2011, 117:2791-9.

Ayoub A, van der Ryst E, Turner K, McHale M. A review of the markers of immune function during the maraviroc phase 1 and 2a studies. Abstract 509, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. J Infect Dis 2005, 192:466-74.

Charpentier C, Larrouy L, Visseaux B, et al. Prevalence of subtype-related polymorphisms associated with in vitro resistance to attachment inhibitor BMS-626529 in HIV-1 'non-B'-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2012 Mar 1. [Epub ahead of print]

Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1—infected individuals. J Exp Med 1997, 185:621-8.

Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus Efavirenz, Both in Combination with Zidovudine-Lamivudine, for the Treatment of Antiretroviral-Naive Subjects with CCR5-Tropic HIV-1 Infection. J Infect Dis 2010, 201:803-13.

De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. Clin Infect Dis 2009, 49:1259-67.

Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996;273:1856-62.

DeJesus E, Richmond G, Merhe M, et al. IV push administration of Ibalizumab: Pharmacokinetics, safety, and efficacy. Abstract 429, CROI 2022

Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996;381:661-6.

Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 1996;85:1149-58.

Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. N Engl J Med 2018, 379:645-654.

Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008, 359:1442-1455.

Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. Nat Med 2005, 11:1170-2.

Gandhi RT, Bosch RJ, Aga E, et al. No evidence for decay of the latent reservoir in HIV-1-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing antiretroviral therapy. J Infect Dis 2010, 201:293-6.

Glass WG, McDermott DH, Lim JK, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. J Exp Med 2006; 203:35-40.

Grant PM, Palmer S, Bendavid E, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in Virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. J Clin Virol 2009, 46:305-8.

Gulick RM, Fatkenheuer G, Burnside R, et al. Five-year safety evaluation of maraviroc in HIV-1-infected treatment-experienced patients. J AIDS 2014, 65:78-81.

Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously untreated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008, 359:1429-1441.

Hardy D, Reynes J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE Studies. Abstract 792, 15th CROI 2008, Boston.

Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. J AIDS 2010 Aug 11. [Epub ahead of print]

Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med 2009, 360:692-8.

Jubb B, Lewis M, Simpson P, et al. CCR5-tropic resistance to maraviroc is uncommon even among patients on functional maraviroc monotherapy or with ongoing low-level replication. Abstract 639, 16th CROI 2009 Montréal.

Khanlou H, Gathe G, Schrader S, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of ibalizumab in treatment-experienced HIV-1 infected patients: A phase 2b study. Abstract H2-794b, ICAAC 2011. Chicago.

Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med 1998, 4:1302-1307.

Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:685-93.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003, 348:2175-85.

Landry I, Zhu L, Abu Tarif M, et al. Model-Based Phase 3 Dose Selection for HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug BMS-663068 in HIV-1-Infected Patients: Population Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics of the Active Moiety, BMS-626529. Antimicrob Agents Chemother 2016, 60:2782-9.

Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. Lancet HIV 2020, 7:e740-e751.

Lataillade M, Zhou N, Joshi SR, et al. Viral Drug Resistance through 48 Weeks, in a Phase 2b, Randomized, Controlled Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug, Fostemsavir. JAIDS 2017 Nov 28.

Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003, 348:2186-95.

Lelièvre JD, Assoumou L, Aznar E, et al. ANRS 146 – GeSIDA 7211 OPTIMAL: Optimized Phase III Trial of Immuno-Stimulation With Maraviroc, a CCR5 Antagonist, Combined With Anti-Retroviral Therapy (cART) in Advanced, Late Diagnosed HIV-1-Infected Patients With an AIDS-Defining Event and/or CD4 Counts ≤200 Cells/mm^3. Abstract MOAB0102, 9th IAS Paris 2017.

Lin HS, Lee SJ, Wang NC, et al. Intramuscular ibalizumab: pharmacokinetics, safety, and efficacy vs IV administration. Abstract 438, 24th CROI 2017, Seattle.

Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 1996;86:367-77.

Low AJ, Dong W, Chan D, et al. Current V3 genotyping algorithms are inadequate for predicting X4 co-receptor usage in clinical isolates. AIDS 2007; 21.

Lu J, Sista P, Cammack N, Kuritzkes D, et al. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). Antiviral therapy 2002, 7:S56

MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. HIV Clin Trials 2011, 12:24-36.

Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 gp41 amino acid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide in vitro. J Virol 2005, 79:12447-54.

Morand-Joubert L, Ghosn J, Delaugerre C, et al. Lack of benefit of 3-month intensification with enfuvirtide plus optimized background regimen (OBR) versus OBR alone in patients with multiple therapeutic failures: the INNOVE study. J Med Virol 2012, 84:1710-8.

Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. J AIDS 2005, 40:404-12.

Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. J Infect Dis 2012, 206:1002-11.

Norris D, Morales J, Godofsky E, et al. TNX-355, in combination with optimized background regimen, achieves statistically significant viral load reduction and CD4 cell count increase when compared with OBR alone in phase 2 study at 48 weeks. Abstr. ThLB0218, XVI IAC 2006, Toronto

Pett SL, Amin J, Horban A, et al. Week 96 results of the randomized, multicentre Maraviroc Switch (MARCH) study. HIV Med 2018, 19:65-71.

Pichenot M, Deuffic-Burban S, Cuzin L, Yazdanpanah Y. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. HIV Med 2012, 13:148-55.

Poveda E, Hernández-Quero J, Pérez-Elías MJ, et al. Genotypic tropism testing of proviral DNA to guide maraviroc initiation in aviraemic subjects: 48-week analysis of results from the PROTEST study. HIV Med 2017, 18:482-489.

Prahalad S. Negative association between the chemokine receptor CCR5-Delta32 polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Genes Immun 2006;7:264-8.

Rabkin CS, Yang Q, Goedert JJ, et al. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. Blood 1999, 93:1838-42.

Root MJ, Kay MS, Kim PS. Protein design of an HIV-1 entry inhibitor. Science 2001;291:884-8.

Rossetti B, Gagliardini R, Meini G, et al. Switch to maraviroc with darunavir/r, both QD, in patients with suppressed HIV-1 was well tolerated but virologically inferior to standard antiretroviral therapy: 48-week results of a randomized trial. PLoS One 2017, 21;12:e0187393

Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 1996;382:722-5.

Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. Nat Med 1997, 3:1259-65.

Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. 4. HIV Clin Trials 2010, 11:125-32.

Soulié C, Fourati S, Lambert-Niclot S, et al. Factors associated with proviral DNA HIV-1 tropism in antiretroviral therapy-treated patients with fully suppressed plasma HIV viral load: implications for the clinical use of CCR5 antagonists. J Antimicrob Chemother 2010, 65:749-51.

Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. AIDS 2016, 30:1229-38.

Thompson M, DeJesus E, Richmond G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of once-daily versus twice-daily dosing with enfuvirtide in HIV-infected subjects. AIDS 2006, 20:397-404.

Thompson M, Lalezari JP, Kaplan R, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: week 48 analysis of AI438011, a Phase IIb, randomized controlled trial. Antivir Ther 2017, 22:215-223.

Toma J, Weinheimer SP, Stawiski E, et al. Loss of asparagine-linked glycosylation sites in variable region 5 of human immunodeficiency virus type 1 envelope is associated with resistance to CD4 antibody ibalizumab. J Virol 2011, 85:3872-80.

Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. JAIDS 2005, 40:413-21.

Tsamis F, Gavrilov S, Kajumo F, et al. Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 inhibit human immunodeficiency virus type 1 entry. J Virol 2003;77:5201-8.

Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Enfuvirtide (T-20) cross-reactive glycoprotein 41 antibody does not impair the efficacy or safety of enfuvirtide.J Infect Dis 2003, 188:1827-33.

Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. J Virol 2006, 80:4909-20.

Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. J Virol 2007;81:2359-71.

Zhou N, Nowicka-Sans B, McAuliffe B, et al. Genotypic correlates of susceptibility to HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active agent of the prodrug BMS-663068. J Antimicrob Chemother 2014, 69:573-81.

Kapsid-Inhibitoren

Das virale Genom und die viralen Enzyme von HIV werden von einem Kapsid umschlossen, einer kegelförmigen Hülle, die aus p24 Ringen besteht und das virale Genom und die viralen Enzyme enthält. Obwohl noch unklar, wann genau die „Enthüllung" (uncoating) des Kapsids nach Aufnahme in die Zelle stattfindet, ist das Kapsid doch essentiell für die Replikation. Es spielt bei vielen Aspekten des HIV-1-Replikationszyklus eine entscheidende Rolle, z. B. bei der reversen Transkription, dem zytoplasmatischen Transport, dem Eintritt in den Zellkern und der Reifung des Virions sowie bei der Interaktion mit vielen Wirtsfaktoren, die für die Infektion wichtig sind (McFadden 2021, Selyutina 2022).
Kodiert wird das p24 Kapsid vom *gag* Gen, das über alle HIV-Subtypen hinweg an den entscheidenden Stellen hochkonserviert bleibt. Gag-Polymorphismen oder auch andere Mutationen im Spaltbereich von gag haben offensichtlich keinen Einfluss auf die Wirksamkeit, ebenso wenig wie Mutationen gegen andere Wirkstoffklassen (Margot 2021).
Substanzen, die die Stabilität des Kapsids beeinflussen, werden als so genannte Kapsid-Inhibitoren bezeichnet. Nachdem sich viele Jahre lang die Pharmaindustrie an der Entwicklung von wirksamen Prototypen die Zähne ausbiss, kam in den letzten Jahren Bewegung in die Forschung: mit Lenacapavir wurde in 2022 sogar der erste Kapsidinhibitor zugelassen. Nach den NRTIs, NNRTIs, PIs, INSTIs und den Entry-Inhibitoren ist damit eine sechste Wirkstoffklasse auf den Markt gekommen.

Einzelsubstanzen

Lenacapavir (Sunlenca®, früher **GS-6207**) ist ein verbessertes Analogon des Prototypen GS-CA1, es scheint eine starke antivirale Aktivität zu besitzen. Die in vitro mit GS-6207 selektierten Mutationen blieben gegen andere antiretrovirale Substanzen empfindlich und scheinen die Replikation teilweise erheblich zu beeinträchtigen (Yant 2019).
Als Monotherapie lieferte Lenacapavir an Tag 10 eine mittlere maximale HIV-1-RNA-Reduktion um beeindruckende 2,2 Logstufen (Link 2020). Mindestens genauso beeindruckend ist allerdings die Halbwertzeit. Mit einer einmaligen subkutanen Gabe lassen sich über 6 Monate ausreichende Spiegel erreichen (Link 2020). Auch eine wöchentliche orale Gabe scheint möglich. Bislang liegen mit CALIBRATE und CAPELLA zwei größere Studien vor.
In CALIBRATE, einer offenen, nicht ganz unkomplizierten Phase II-Studie nahmen 182 therapienaive Personen teil, die Lenacapavir subkutan (alle 6 Monate) oder oral erhielten (mit jeweils verschiedenen Kombinationspartnern). In den kombinierten Lenacapavir-Armen lag die Viruslast in Woche 28 bei 94 % unter 50 Kopien/ml (100 % im Kontrollarm mit Bictegravir). Zwei von 103 Personen, die subkutan mit Lenacapavir behandelt wurden, brachen die Behandlung wegen Reaktionen an der Injektionsstelle ab (Gupta 2021).
In CAPELLA wurden 72 PatientInnen mit einer versagenden ART ebenfalls mit Lenacapavir s.c. alle 6 Monate bzw. Placebo behandelt (Segal Maurer 2022). Zwei Wochen nach der ersten Injektion war die Viruslast bei 88 % um mindestens 0,5 Logstufen gefallen, im Vergleich zu 17 % unter Placebo. Trotz sehr beschränkter Optionen in der Begleittherapie erreichten bis zu 81 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, darunter 4/6 Personen, bei denen Lenacapavir die einzige aktive Substanz war (Molina 2021). Auch in CAPELLA waren Reaktionen an den Einstichstellen die häufigsten Probleme, führten aber bislang sehr selten zum Abbruch.
Resistenzen scheinen vorwiegend an den Codons 67 und 74 (Margot 2022, Bester 2022) vorzukommen und wurden auch bei 2/157 therapienaiven Personen beob-

achtet (Gupta 2022) – möglicherweise ein Indiz dafür, dass die Resistenzbarriere nicht sehr hoch ist.
Im August 2022 erteilte die EMA Lenacapavir nach den CAPELLA-Daten die Zulassung. Die Tabletten sind als „lead in" vor der ersten Depotspritze vorgesehen. Die Indikation ist wie bei Fostemsavir beschränkt auf „Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann". Für Hersteller Gilead dürfte dies nur ein Anfang sein: das ehrgeizige Entwicklungsprojekt legt nahe, dass Lenacapavir weiterentwickelt werden soll, und zwar sowohl als orale Substanz (GS6289, eine spannende Studie in Kombination mit Bictegravir als STR), als auch weiter als Depotpräparat. Studien in Kombination mit breit neutralisierenden Antikörpern sind ebenfalls in Planung. In den Purpose-Phase-III-Studien wird Lenacapavir auch als PrEP alle sechs Monate s.c. im Vergleich zu F/TAF und F/TDF placebokontrolliert an Frauen und MSM getestet.

Literatur zu Kapsid-Inhibitoren

Bester SM, Adu-Ampratwum D, Annamalai AS, et al. Structural and Mechanistic Bases of Viral Resistance to HIV-1 Capsid Inhibitor Lenacapavir. mBio. 2022 Oct 3:e0180422.

Gupta SK, et al. Long-acting subcutaneous lenacapavir dosed every 6 months as part of a combination regimen in treatment-naïve people with HIV: interim 16-week results of a randomized, open-label, phase 2 induction-maintenance study (CALIBRATE). IAS 2021. Abstract OALB0302.

Gupta SK, Sims J, Brinson C, et al. Lenacapavir as part of a Combination Regimen in Treatment-Naïve People with HIV: Week 54 Results. Abstract 138, CROI 2022

Link JO, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. Nature 2020, 584:614-618.

Margot N, Ram R, Rhee M, Callebaut C. Absence of Lenacapavir (GS-6207) Phenotypic Resistance in HIV Gag Cleavage Site Mutants and in Isolates with Resistance to Existing Drug Classes. Antimicrob Agents Chemother 2021, 65:e02057-20.

Margot NA, Naik V, VanderVeen L, et al. Resistance analyses in Highly Treatment-Experienced People with HIV Treated with the Novel Capsid HIV Inhibitor Lenacapavir. J Infect Dis 2022 Sep 9:jiac364.

McFadden WM, Snyder AA, Kirby KA, et al. Rotten to the core: antivirals targeting the HIV-1 capsid core. Retrovirology 2021, 18:41.

Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med 2022, 386:1793-1803.

Selyutina A, Hu P, Miller S, et al. GS-CA1 and lenacapavir stabilize the HIV-1 core and modulate the core interaction with cellular factors. iScience 2021, 25:103593.

5.3. ART 2024+: Hinterm Horizont geht's weiter

CHRISTIAN HOFFMANN

Fast alle Menschen die mit HIV leben können suffizient behandelt werden. Ein „austherapiert" gibt es nicht. Dennoch besteht weiter Bedarf an neuen Medikamenten. Und zwar nicht nur für die wenigen, bei denen auch die neuen Wirkstoffklassen nicht wirken, sondern grundsätzlich für alle PatientInnen. Eine HIV-Therapie ist nach dem jetzigen Stand lebenslang einzunehmen; es bleibt unklar, ob die jetzigen Medikamente dafür ausreichen werden. Neue Medikamente müssen entwickelt werden, die weniger toxisch und noch einfacher einzunehmen sind. Um dem Fernziel Eradikation näher zu kommen, sollten sie potenter sein als die heutigen. Nachdem sich das Interesse vieler Firmen – auch angesichts des immer engeren Marktes – zwischenzeitlich weg von HIV und hin zur Hepatitis C verlagert hatte, ist nach dem Ende des HCV-Booms wieder Bewegung in die HIV-Forschung gekommen – die Pipeline ist gefüllt. Andererseits wird der zunehmende Preisverfall bei den Generika negative Auswirkungen haben. Der Anreiz sinkt, neue Medikamente zu entwickeln. Einen Zusatznutzen zu zeigen, der höhere Preise rechtfertigen würde, wird immer schwieriger. Es folgt mit Stand Mitte 2022 – ohne Gewähr auf Vollständigkeit – eine Übersicht über die interessantesten Substanzen.

Long-Acting Drugs

Long-acting (LA) Drugs werden verzögert freigesetzt und wirken somit sehr lange. Sie könnten sowohl als PrEP und bei Adhärenz-Problemen zum Einsatz kommen, aber auch bei allen, die eine „Monatsspritze" oder gar „Dreimonatsspritze" der täglichen Tabletten-Einnahme vorziehen (Reviews: D'Amico 2020, Clement 2020). Mit der Zulassung von Vocabria® und Rekambys® bzw. der Kombination aus Cabotegravir und Rilpivirin, gegeben alle 4–8 Wochen, steht seit Ende 2020 eine erste Option für vorbehandelte PatientInnen zur Verfügung, sie werden weiter hinten im Rahmen der Deeskalationsstrategien besprochen. Auch Lenacapavir (Sunlenca®, siehe vorheriges Kapitel) ist als sechsmonatliche Spritze bei Multiresistenz zugelassen, es muss allerdings mit anderen oralen Therapien kombiniert werden. Im Folgenden werden experimentelle Substanzen kurz besprochen.

Dolutegravir-LA – wird als Nanoformulierung getestet. Dabei wird eine hydrophobe und lipophile Prodrug von Dolutegravir in Nanopartikeln verpackt. In Mäusen ließen sich durch die parenterale Gabe ausreichende Spiegel von bis zu 2 Monaten erreichen (Sillman 2018). Neue Herstellungsverfahren bzw. -Technologien scheinen in Tiermodellen sogar jährliche Gaben zu ermöglichen (Deodhar 2022).

Rilpivirin-LA – der NNRTI Rilpivirin eignet sich gut als LA-Formulierung, weil er sich mehr als andere antiretrovirale Substanzen lange im Plasma und in anderen Kompartimenten anreichert (Jackson 2013). Auch in der Vaginalflüssigkeit ist Rilpivirin lange nachweisbar, was es auch als PrEP attraktiv macht (Jackson 2015). Es ist als Rekambys® zugelassen. Auch Nanoformulierungen scheinen möglich und machbar zu sein, im Tierversuch ließen sich durch einmalige intramuskuläre Injektionen gute Spiegel über 25 Wochen erreichen (Hilaire 2019).

Islatravir (früher **MK-8591** oder **EfdA**) ist ein nukleosidischer RT-Translokations-Inhibitor (NRTTI), der sich lange in PBMC und Makrophagen anreichert. PK-Daten in Affen legen nahe, dass mit einer LA-Formulierung eine einmal jährliche Gabe möglich werden könnte – siehe weiter unten bei neuen NRTIs.

Zahlreiche **weitere Substanzen** sind als LA-Formulierungen in der Entwicklung. **Raltegravir-LA** war bei subkutanen Injektionen im Tierversuch hochprotektiv.

Zwei Wochen nach einer einzigen Injektion waren die Spiegel mit denen oralen Raltegravirs vergleichbar (Kovarova 2016). **Atazanavir-LA** zeigte als Nanodispersion im Tierversuch (i.m. Spritze) noch nach zwei Wochen eine höhere Gewebsanreicherung als durch konventionelle ART (Dash 2012, Puligijja 2015). Die Wirkung wird durch einen Kinase-Inhibitor noch deutlich verstärkt (Zhang 2016).

Albuvirtide ist ein Fusionshemmer. In Kombination mit Lopinavir erreichten 5/9 PatientInnen in einer Pilotstudie mit wöchentlichen Injektionen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (Zhang 2016). In einer weiteren Studie wirkte es auch bei Vorbehandlung (Su 2022).

Andere Long-Acting-Systeme: Zunehmend wird versucht, lang wirksame HIV-Medikamente auch anders als durch Injektionen zu applizieren. Transdermal ist nur ein Weg (Review: Weld 2020). Über die Haut wiederauffüllbare Implantate mit TAF und FTC wurden bereits bei Affen als PrEP getestet (Chua 2017). Auch abbaubare Implantate, die mittels eines Trokars unter die Haut appliziert werden, waren in Tierversuchen erfolgreich (Durham 2017). Die Methoden ähneln dabei zum Teil denen der Langzeit-Kontrazeptiva, bei denen Hormonimplantate als wenige Zentimeter langes Kunststoff-Stäbchen mit einem Applikator direkt unter die Haut eingesetzt werden (Schlesinger 2016).

Kapsid-Inhibitoren

Lenacapavir schaffte es als erste Substanz dieser Klasse in 2022 auf den Markt. Es ist daher zu erwarten, dass die Entwicklung der Kapsid-Inhibitoren Fahrt aufnehmen wird. Kapsid-Inhibitoren werden auch für andere Virusinfektionen eingesetzt, so zum Beispiel Bersacapavir für die Hepatitis B (bereits in Phase II-Studien), oder Vapendavir für Enteroviren. Die für HIV entwickelten Medikamente setzen an verschiedenen Bindungsstellen des Kapsids an, sind aber fast alle noch präklinisch (ausführlicher Review: McFadden 2022).

GS-CA1 wurde im Jahr 2017 als Substanz mit langer Halbwertszeit beschrieben, die direkt an das HIV-1-Kapsid bindet. Es ist die Vorläufersubstanz von Lenacapavir, taucht in vielen Artikeln immer wieder auf und soll hier nur der Form halber erwähnt werden.

PF-74 ist der Prototyp von Pfizer (Blair 2010). PF74 hat zwar nie die Klinik erreicht, zeigte aber eine submikromolare Wirksamkeit und dient als Grundgerüst für einige der vielversprechendsten aktuellen Wirkstoffe, einschließlich PF74-Analoga mit erhöhter Wirksamkeit, insbesondere gegen CA-Mutanten, die Resistenz gegen PF74 aufweisen. Das peptidische Grundgerüst von PF74 ist auch das Herzstück von Lenacapavir. Angesichts rascher Resistenzentwicklung und kurzer Halbwertszeit wird an Verbesserungen des Moleküls gearbeitet (McFadden 2022).

VH4004280 ist ein Kapsid-Inhibitor von ViiV, der oral gegeben werden kann. Eine Phase I-Studie an gesunden Probanden läuft. Auch ein weiterer Kandidat (VH4011499) befindet sich angeblich schon in klinischer Testung.

Ebselen ist ein Kapsid-Inhibitor, dem diverse antivirale Eigenschaften zugeschieben werden (Thenin-Houssier 2016).

Literatur zu Long Acting und Kapsid-Inhibitoren

Blair WS, Pickford C, Irving SL, et al. HIV capsid is a tractable target for small molecule therapeutic intervention. PLoS Pathog. 2010;6:e1001220.

Chua CX, Jain P, Hu M, et al. Transcutaneous refillable nanofluidic implant for constant delivery of HIV PrEP. Abstract 422LB, 24th CROI 2017, Seattle.

Clement ME, Kofron R, Landovitz RJ. Long-acting injectable cabotegravir for the prevention of HIV infection. Curr Opin HIV AIDS 2020, 15:19-26

D'Amico R, Margolis DA. Long-acting injectable therapy: an emerging paradigm for the treatment of HIV infection. Curr Opin HIV AIDS 2020, 15:13-18.

Dash PK, Gendelman HE, Roy U, et al. Long-acting nanoformulated antiretroviral therapy elicits potent antiretroviral and neuroprotective responses in HIV-1-infected humanized mice. AIDS 2012, 26:2135-44.

Deodhar S, Sillman B, Bade AN, et al. Transformation of dolutegravir into an ultra-long-acting parenteral prodrug formulation. Nat Commun 2022, 13:3226.

Durham PG, Gatto G, Johnson L, et al. In Vitro -In Vivo Evaluation of a Biodegradable Implant Containing TAF for HIV PrEP. Abstract 420LB, 24th CROI 2017, Seattle.

Hilaire JR, Bade AN, Sillman B, et al. Creation of a long-acting rilpivirine prodrug nanoformulation. J Control Release 2019 Oct;311-312:201-211.

Jackson A, McGowan I. Long-acting rilpivirine for HIV prevention. Curr Opin HIV AIDS 2015, 10:253-7.

Jackson AG, Else LJ, Mesquita PM, et al. A compartmental pharmacokinetic evaluation of long-acting rilpivirine in HIV-negative volunteers for pre-exposure prophylaxis. Clin Pharmacol Ther 2014, 96:314-23.

Kovarova M, Swanson MD, Sanchez RI, et al. A long-acting formulation of the integrase inhibitor raltegravir protects humanized BLT mice from repeated high-dose vaginal HIV challenges. J Antimicrob Chemother 2016, 71:1586-96.

McFadden WM, Snyder AA, Kirby KA, et al. Rotten to the core: antivirals targeting the HIV-1 capsid core. Retrovirology 2021, 18:41.

Owen A, Rannard S. Strengths, weaknesses, opportunities and challenges for long acting injectable therapies: Insights for applications in HIV therapy. Adv Drug Deliv Rev. 2016 Feb 23

Puligujja P, Balkundi SS, Kendrick LM, et al. Pharmacodynamics of long-acting folic acid-receptor targeted ritonavir-boosted atazanavir nanoformulations. Biomaterials 2015, 41:141-50.

Schlesinger E, Johengen D, Luecke D. A Tunable, Biodegradable, Thin-Film Polymer Device as a Long-Acting Implant Delivering Tenofovir Alafenamide Fumarate for HIV Pre-exposure Prophylaxis. Pharm Res 2016, 33: 1649–1656.

Sillman B, Bade AN, Dash PK, et al. Creation of a long-acting nanoformulated dolutegravir. Nat Commun. 2018 Feb 6;9:443.

Su B, Yao C, Zhao QX, et al. Long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide combined with ritonavir-boosted lopinavir for HIV-1-infected patients after failing the first-line antiretroviral therapy: 48-week randomized, controlled, phase 3 non-inferiority TALENT study. J Infect 2022, 85:334-363.

Thenin-Houssier S, Mitchelle de Vera I, Pedro-Rosa L, et al. Ebselen, a Small-Molecule Capsid Inhibitor of HIV-1 Replication. Antimicrob Agents Chemother. 2016, 60:2195-208.

Zhang G, Guo D, Dash PK, et al. The mixed lineage kinase-3 inhibitor URMC-099 improves therapeutic outcomes for long-acting antiretroviral therapy. Nanomedicine 2016, 12:109-22.

Zhang H, Jin R, Yao C, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients. AIDS Res Ther. 2016 Feb 10;13:8.

Neue Nukleosidanaloga (NRTIs)

Es scheint schwierig zu sein, NRTIs zu finden, die bei fehlender mitochondrialer Toxizität eine gute Wirkung gegen resistente Viren haben. Lange schien es fraglich, ob es jemals eine neue Substanz aus dieser Klasse auf den Markt schaffen würde und viele sind bereits in der Versenkung verschwunden. Mit Islatravir, einer innovativen neuen Substanz, könnte sich dies ändern.

Apricitabine (ATC, AVX-754, früher SPD-754) ist ein heterozyklisches Cytidin-Analogon, das bei vielen NRTI-Mutationen wirksam bleibt. Unter Monotherapie sank die Viruslast um 1,2–1,4 Logstufen (Cahn 2006), bei der M184V-Mutation waren es noch 0,7–0,9 Logstufen (Cahn 2010). ATC wurde gut vertragen (Gaffney 2009) und war wesentlich weniger toxisch als sein Razemat BCH-10652, unter dem Affen an einer schweren, degenerativen Dermatopathie erkranken (Locas 2004). Im Mai 2010 scheiterten Verhandlungen mit großen Pharmafirmen, so dass die Weiterentwicklung vorerst gestoppt wurde.

Censavudin (Festinavir, BMS986001) ist als Thymidinanalogon eine angeblich weniger toxische Weiterentwicklung von D4T. Der ursprüngliche Name „Festinavir" wurde geändert, um eine Konfusion mit PIs zu vermeiden. Censavudin soll eine gute Wirkung gegen HIV-2 haben (Smith 2015). In einer Phase II-Studie, in der verschiedene Dosen gegen TDF getestet wurden, gab es mehr Resistenzen und Hinweis auf lipoatrophe Veränderungen (Gupta 2016), weshalb BMS das Interesse verlor. Laut der japanischen Firma Oncolys soll es nun in Phase II bei neurogenerativen Erkrankungen (!) weiter gehen, von HIV ist momentan keine Rede.

Elvucitabin (oder ACH-126,443) ist ein Cytidinanalogon von Achillion Pharmaceuticals. Es ist ein Enantiomer von Dexelvucitabine (Reverset) und in vitro bei zahlreichen NRTI-Resistenzen effektiv (Fabrycki 2003). Interessant ist die lange Halbwertszeit von 150 Stunden. Bei HIV-Infizierten mit der M184V-Mutation sank die Viruslast in einer kleinen, doppelblinden Studie um 0,7–0,8 Logstufen nach 28 Tagen. Die Studie wurde allerdings abgebrochen, da unter 100 mg Elvucitabin Leukopenien und Hautausschläge auftraten (Dunkle 2003). In Phase II an 77 therapienaiven PatientInnen (mit Efavirenz und TDF) war Elvucitabin über 96 Wochen in etwa vergleichbar wirksam wie 3TC (DeJesus 2010). Achillion arbeitet angeblich mit Firmen aus China zusammen, allerdings ist die Weiterentwicklung unklar.

Fozivudin ist eine Prodrug von AZT, die intrazellulär zu AZT-Monophosphat aktiviert wird. Die Firma Heidelberg Pharma führte klinische Studien durch. So war Fozivudin in einer Phase II-Studie nur moderat wirksam – in der höchsten Dosis sank die Viruslast um knapp 0,7 Logstufen (Girard 2000) – zu wenig für eine Weiterentwicklung? Immerhin: In einer 2017 veröffentlichten Phase II-Studie in Tansania und Elfenbeinküste war es zusammen mit 3TC und Efavirenz genauso wirksam und gleichzeitig weniger myelotoxisch als AZT (Kroidl 2017).

Islatravir (**MK-8591** oder **EfdA**, 4′-ethynyl-2-fluoro-deoxyadenosine) ist ein nukleosidischer RT-Translokations-Inhibitor (NRTTI), der auf komplexe und neuartige Art die Reverse Transkriptase hemmt und sich lange in PBMC und Makrophagen anreichert. Der Wirkmechanismus beruht zum einen auf einem sofortigen Kettenabbruch durch die Hemmung der Translokation, einem Schritt, der für die RT vor jedem Einbau eines neuen Nukleotids notwendig ist, zum anderen auch auf einem verzögerten Kettenabbruch, wenn Islatravir von der RT in den Primärstrang eingebaut wurde. Die chemische Struktur und der neuartige Wirkmechanismus unterscheiden es damit von allen bisher zugelassenen NRTIs und führen zu einem ganz eigenen Resistenz- und PK-Profil (Markowitz 2020). Die Resistenzbarriere ist hoch (Diamond 2022).

Entwickelt wird die Substanz von MSD, das Islatravir in 2012 von der japanischen Firma Yamasa erwarb, eigentlich einem Sojasoßenhersteller (!). Der Aufwand ist immens, die Entwicklung hat im Gegensatz zu anderen NRTIs Fahrt aufgenommen. Ganz offensichtlich scheint man sich einiges zu versprechen. Mutationen wie M184V beeinträchtigen die Wirkung nicht (Oliveira 2017, Diamond 2022). Auch HIV-2 wird gehemmt. Die Halbwertzeit von Islatravir bei oraler Gabe liegt bei 150 Stunden, unter einer Einmalgabe von nur 10 mg sank die Viruslast um 1,6 Logstufen nach 7 Tagen (Schürmann 2021).
In einer Phase IIa-Studie an therapienaiven PatientInnen wurde Islatravir in drei verschiedenen Dosen (0,25–2,25 mg täglich) mit Doravirin+3TC kombiniert und gegen eine Standard-Therapie aus Doravirin+TDF+3TC getestet (Molina 2021). Bei ausreichender Wirkung erfolgte zu Woche 24 die Randomisierung auf ein 2DR aus Islatravir+Doravirin. Nach 48 Wochen war die Effektivität vergleichbar mit dem Standardarm, und zwar über alle Subgruppen hinweg (Geschlecht, Ethnie, CD4-Zellen, Höhe der Viruslast). Insgesamt 5/90 PatientInnen entwickelten ein virologisches Versagen, alle blieben unter 80 Kopien und ohne Resistenz. Die Verträglichkeit war über bislang 96 Wochen exzellent (Molina 2022).
In Makaken war die Substanz hochprotektiv als PrEP (Markowitz 2019). PK-Daten in Affen legen überdies nahe, dass mit einer LA-Formulierung sogar eine einmal jährliche Gabe machbar werden könnte. In jedem Fall wird die Dosis flexibel sein, mit langen Intervallen: Wochen-Tabletten, dreimonatliche Injektionen, subdermales Depot – alles scheint möglich. Schien. Das in 2020 aufgelegte, ehrgeizige Phase III-Programm wurde im November 2021 jäh gestoppt – es hatten sich völlig unerwartet (wahrscheinlich dosisabhängige) Lymphopenien und CD4-Abfälle bei einigen TeilnehmerInnen gezeigt. Die FDA stoppte daraufhin alle laufenden Studien. Die Ursachen für die Lymphopenien sind weiter unklar, sie scheinen aber vor allem in den hohen Dosen aufzutreten und reversibel zu sein. Stand September 2022 soll es mit einem veränderten Studienprogramm weiter gehen, neue Phase-III-Studien vor allem mit dem NNRTI Doravirin sind in Vorbereitung (die Dosis Islatravirs wird reduziert, PrEP aufgegeben).
Islatravir bleibt eine der interessantesten neuen Substanzen der HIV-Medizin. Wichtig wird werden, dass die Mechanismen der Lymphopenien aufgeklärt werden. Man darf gespannt sein, was nach einem solchen Rückschlag noch möglich ist.

Phosphazid (Nikavir) ist ein in Russland entwickelter (und seit 1999 dort zugelassener) NRTI, der AZT sehr ähnelt (Skoblov 2003). Nach 12 Wochen Monotherapie mit 400 mg sank die Viruslast um 0,7 Logstufen. Da Phosphazid eine Prodrug von AZT ist, ist ein zusätzlicher Aktivierungsschritt nötig. Die D67N-Mutation scheint die Wirksamkeit zu reduzieren (Machado 1999). Weitere Studien zeigten die Wirksamkeit in Kombination mit DDI und Nevirapin (Kravtchenko 2000) bzw. Saquinavir (Sitdykova 2003). Es fällt allerdings schwer, einen Vorteil gegenüber AZT zu entdecken – eine bessere Verträglichkeit ist bislang nicht erwiesen.

Racivir ist ein Cytidin-Analogon von Pharmasset und eine Mischung aus FTC und seinem Enantiomer. Für beide Enantiomere gibt es evtl. unterschiedliche Resistenzpfade, wodurch die Resistenzbildung erschwert sein könnte (Hurwitz 2005). Kombiniert mit D4T und Efavirenz zeigte sich ein guter Effekt nach zwei Wochen (Herzmann 2005). In einer Studie an 42 PatientInnen mit der M184V-Mutation sank die Viruslast nach 28 Tagen um 0,4 Logstufen (Cahn 2007). Nach dem Kauf von Pharmasset war von Gilead nichts mehr zu hören – Weiterentwicklung fraglich.

Rovafovir etalafenamid (oder GS-9131) ist ein neuer NRTI von Gilead Sciences mit guter Wirkung gegen diverse NRTI-Resistenzen (K65R, L74V, M184V oder auch Kombinationen), der einmal täglich gegeben werden kann (White 2017, Ibanescu

2019). Rovafovir ist ein zyklisches Nukleosidphosphonat und die Prodrug von GS-9148. Eine Phase-II-Studie in Uganda wurde allerdings im April 2020 mangels Wirksamkeit vorzeitig beendet – schon das Aus?

Tenofovir exalidex (TXL, früher CMX 157) ist als „HDP-Tenofovir" (Hexadecyloxypropyl-Ester) wie TAF ein Prodrug von Tenofovir und wahrscheinlich auch weniger nephrotoxisch. Entwickelt wird TXL von ContraVir Pharmaceuticals in New Jersey. In vitro war es wirksam gegen TDF-Resistenzen inklusive K65R (Lanier 2010), evtl. kann es sogar einmal wöchentlich gegeben werden. Entwickelt wird es auch für die Hepatitis B, in Phase I-Studien wurde es recht gut vertragen, die HBV-DNA fiel um ca 2 Logstufen (Tanwandee 2017). Wie es weiter geht, ist unklar. Brauchen wir Tenofovir noch? Man kann sicher sein, dass die beteiligten Firmen sehr genau die Entwicklung zu dualen Therapien beobachten werden.

Aus den Augen, aus dem Sinn – folgende NRTIs werden nicht weiter entwickelt:

- Adefovir dipivoxil von Gilead, kaum Wirkung gegen HIV, Nephrotoxizität
- Amdoxovir (DAPD), zu toxisch
- Dexelvucitabine (Reverset) von Incyte, 2006, Pankreatitiden
- Dioxolanthymin (DOT) als Thymidin-Analogon zu unattraktiv
- dOTC von Biochem Pharma, Toxizität in Affen
- FddA (Lodenosin) von Bioscience, 1999, Leber/Nierenschäden
- Fosavuldine von Heidelberg Pharma, zu toxisch
- KP-1461 von Koronis Pharmaceuticals, Juni 2008, wegen Wirkungslosigkeit
- Lobucavir von BMS, Kanzerogenität
- MIV-210 von Medivir/Tibotec, Oktober 2007, als HBV-Medikament getestet
- MIV-310 (Alovudin) von Boehringer, März 2005, enttäuschende Phase-II-Studie
- SPD-756 (BCH-13520) und SPD-761
- Stampidine von Parker Hughes, Firma pleite, niemand will ein neues D4T

Literatur zu neuen NRTIs

Cahn P, Altclas J, Martins M, et al. Antiviral activity of apricitabine in treatment-experienced HIV-1-infected patients with M184V who are failing combination therapy. HIV Med 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]

Cahn P, Cassetti I, Wood R, et al. Efficacy and tolerability of 10-day monotherapy with apricitabine in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. AIDS 2006, 20:1261-8.

Cahn P, Sosa N, Wiznia A, et al. Racivir demonstrates safety and efficacy in patients harbouring HIV with the M184V mutation and >3 TAM. Abstract 488, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Cihlar T, Laflamme G, Fisher R, et al. Novel nucleotide human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor GS-9148 with a low nephrotoxic potential: characterization of renal transport and accumulation. Antimicrob Agents Chemother 2009, 53:150-6.

Cihlar T, Ray AS, Boojamra CG, et al. Design and profiling of GS-9148, a novel nucleotide analog active against nucleoside-resistant variants of human immunodeficiency virus type 1, and its orally bioavailable phosphonoamidate prodrug, GS-9131. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:655-65.

DeJesus E, Saple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine phase II 48 week interim results show safety and efficacy profiles similar to lamivudine in treatment naive HIV-1 infected patients with a unique pharmacokinetic profile. Abstract H-892, 48th ICAAC 2008, 2008.

DeJesus E, Saple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine vs lamivudine with tenofovir and efavirenz in antiretroviral-treatment-naïve HIV-1 infected patients: 96 week final results. Abstract 511, 17th CROI 2010, San Francisco.

Diamond TL, Ngo W, Xu M, et al. Islatravir Has a High Barrier to Resistance and Exhibits a Differentiated Resistance Profile from Approved Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). Antimicrob Agents Chemother 2022, 66:e0013322.

Dunkle LM, Gathe JC, Pedevillano DE, et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. Antiviral Therapy 2003, 8:S5.

Fabrycki J, Zhoa Y, Wearne J, et al. In vitro induction of HIV variants with reduced susceptibility to elvucitabine (ACH-126,443,beta-L-Fd4C). Antiviral Therapy 2003, 8:S8.

Gaffney MM, Belliveau PP, Spooner LM. Apricitabine: a nucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV infection. Ann Pharmacother 2009, 43:1676-83

Girard PM, Pegram PS, Diquet B, et al. Phase II placebo-controlled trial of fozivudine tidoxil for HIV infection: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. J AIDS 2000, 23:227-35.

Gupta SK, McComsey GA, Lombaard J, et al. Efficacy, safety, bone and metabolic effects of HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor BMS-986001 (AI467003): a phase 2b randomised, controlled, partly blinded trial. Lancet HIV 2016, 3:e13-22.

Harris KS, Brabant W, Styrchak S, Gall A, Daifuku R. KP-1212/1461, a nucleoside designed for the treatment of HIV by viral mutagenesis. Antiviral Res 2005, 67:1-9.

Herzmann C, Arasteh K, Murphy RL, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of (+/-)-beta-2′,3′-dideoxy-5-fluoro-3′-thiacytidine with efavirenz and stavudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2005, 49:2828-33.

Hurwitz SJ, Otto MJ, Schinazi RF. Comparative pharmacokinetics of Racivir, (+/-)-beta-2′,3′-dideoxy-5-fluoro-3′-thiacytidine in rats, rabbits, dogs, monkeys and HIV-infected humans. Antivir Chem Chemother 2005, 16:117-27.

Ibanescu RI, Oliveira M, Spira B, et al. Favourable outcome of in vitro selections with novel prodrug GS-9131. Abstract 482, CROI 2019, Seattle.

Kravtchenko AV, Salamov GG, Serebrovskaya LV, et al. The first experience of HAART with phosphazid + didanosine + nevirapine in HIV-infected patients in Russia. Abstract 3, 5th Int Conf Drug Therapy 2000, Glasgow, Scotland.

Kroidl A, Ello F, Mgaya J, et al. Virological efficacy of 24-week fozivudine-based regimen in ART-naive patients from Tanzania and Côte d'Ivoire. AIDS 2017, 31:501-509.

Lanier ER, Ptak RG, Lampert BM, et al. Development of hexadecyloxypropyl tenofovir (CMX157) for treatment of infection caused by wild-type and nucleoside/nucleotide-resistant HIV. Antimicrob Agents Chemother 2010, 54:2901-9.

Locas C, Ching S, Damment S. Safety profile of SPD754 in cynomolgus monkeys treated for 52 weeks, Abstract 527, 11th CROI 2004, San Francisco. http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/527.htm

Machado J, Tsoukas C, Salomon H, et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid – a novel prodrug of AZT. Abstract 594, 6th CROI 1999, Chicago. http://www.retroconference.org/99/abstracts/594.htm

Markowitz M, Gettie A, St Bernard L, et al. Once-weekly Oral Dosing of MK-8591 Protects Male Rhesus Macaques from Intrarectal SHIV109CP3 Challenge. J Infect Dis 2019 Jun 7.

Markowitz M, Grobler JA. Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1. Curr Opin HIV AIDS 2020, 15:27-32.

Michailidis E, Marchand B, Kodama EN, et al. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4′-Ethynyl-2-fluoro-2′-deoxyadenosine triphosphate, a translocation-defective reverse transcriptase inhibitor. J Biol Chem 2009, 284:35681-91

Molina JM, Yazdanpanah Y, Afani Saud A, et al. Brief Report: Efficacy and Safety of Oral Islatravir Once Daily in Combination With Doravirine Through 96 Weeks for Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection Receiving Initial Treatment With Islatravir, Doravirine, and Lamivudine. J Acquir Immune Defic Syndr 2022, 91:68-72.

Molina JM, Yazdanpanah Y, Afani Saud A, et al. Islatravir in combination with doravirine for treatment-naive adults with HIV-1 infection receiving initial treatment with islatravir, doravirine, and lamivudine: a phase 2b, randomised, double-blind, dose-ranging trial. Lancet HIV 2021, 8:e324-e333.

Oliveira M, Brenner BG, Xu H, et al. M184I/V substitutions and E138K/M184I/V double substitutions in HIV reverse transcriptase do not significantly affect the antiviral activity of EFdA. J Antimicrob Chemother 2017, 72:3008-3011.

Ray AS, Vela JE, Boojamra CG, et al. Intracellular metabolism of the nucleotide prodrug GS-9131, a potent anti-human immunodeficiency virus agent. Antimicrob Agents Chemother 2008, 52:648-54.

Salie ZL, Kirby KA, Michailidis E, et al. Structural basis of HIV inhibition by translocation-defective RT inhibitor 4′-ethynyl-2-fluoro-2′-deoxyadenosine (EFdA). PNAS 2016, 113: 9274-9.

Schürmann D, Rudd DJ, Zhang S, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of islatravir (ISL, MK-8591), a novel nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, following single-dose administration to treatment-naive adults infected with HIV-1: an open-label, phase 1b, consecutive-panel trial. Lancet HIV 2020 Jan 3.

Sitdykova YR, Serebrovskaya LV, Kravchenko AV. Immune reconstitution on treatment of HIV-infected patients with phosphazid, didanosine and saquinavir/ritonavir once daily in russia. Abstract 2.7/1. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

Skoblov Y, Karpenko I, Shirokova E, et al. Intracellular metabolism and pharmacokinetics of 5′-hydrogenphosphonate of 3′-azido-2′,3′-dideoxythymidine, a prodrug of 3′-azido-2′,3′-dideoxythymidine. Antiviral Res 2004;63: 107-13.

Smith RA, Raugi DN, Wu VH, et al. The Nucleoside Analog BMS-986001 Shows Greater In Vitro Activity against HIV-2 than against HIV-1. Antimicrob Agents Chemother 2015, 59:7437-46.

Tanwandee T, Chatsiricharoenkul S, Thongsawat S, et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Tenofovir exalidex (CMX157), a Novel Prodrug of Tenofovir, Administered as Ascending Multiple Doses to Healthy Volunteers and HBV-Infected Subjects. Abstract PS040, EASL 2017, Amsterdam.

White KL, Margot M, Stray K, et al. GS-9131 is a novel NRTI with activity against NRTI-resistant HIV-1. Abstract 436, 24th CROI 2017.

Neue NNRTIs und PIs

In der Entwicklung von NNRTIs gab es zuletzt ein paar Fortschritte (beeindruckender Review: Zhuang 2020). Mit der Zulassung von Doravirin schaffte erstmal seit Jahren wieder ein NNRTI auf den Markt. Angesichts des massiven Einsatzes der INSTIs weltweit ist der Anteil an NNRTIs und PIs insgesamt aber eher rückläufig. Bei den PIs ist kaum etwas in Sicht, der Markt scheint seit der Darunavir-Zulassung weiterhin gesättigt (Pokorná 2009).

AIC 292 ist ein neuer NNRTI, der 2013 auf der ICAAC für Aufmerksamkeit sorgte (Wildum 2013) und von AiCuris aus Wuppertal entwickelt wird. Er unterscheidet sich chemisch als Diarylpyrazol-Carboxamid von anderen NNRTIs und ist wirksam gegen NNRTI-Resistenzen wie K103N oder Y181C. In Phase I war die Substanz gut verträglich bis 1400 mg, Halbwertzeit beträgt 20 Stunden. Entscheidend für die Weiterentwicklung wird sein, ob einer der großen HIV-Player Interesse findet. Zuletzt war das nicht der Fall. AiCuris konzentrierte sich inzwischen auf Präparate gegen Herpesviren.

Elsulfavirin (Elpida®) ist ein NNRTI, der von Viriom in Russland entwickelt wurde und dort bzw. in einigen anderen Ländern wie zum Beispiel der Ukraine auch vermarktet wird (Al-Salama 2017). Es ist die Prodrug der aktiven Substanz VM-1500A mit einer sehr langen Halbwertszeit von 8 Tagen. In einer Phase-IIb-Studie wurden an 118 Personen 20 mg Elsulfavirin einmal täglich doppelblind randomisiert gegen Efavirenz getestet, alle erhielten TDF+FTC. Nach 48 Wochen hatten 81 % versus 74 % eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreicht (Murphy 2017). Die Verträglichkeit war gut, insbesondere gab es kaum ZNS-Nebenwirkungen unter Elsulfavirin. Den russischen Gesundheitsbehörden reichte dies für eine Zulassung. Zahlreiche Formulierungen werden untersucht, dazu zählen fixe Kombinationen und Long-acting-Präparate.

GS-PI1 ist ein noch in präklinischen Stadien befindlicher PI von Gilead Sciences mit dem Potential für die ungeboosterte Einmalgabe pro Tag. Es scheint eine hohe Resistenzbarriere zu bestehen, zudem wird die Wirkung durch gängige PI-Mutationen nicht beeinträchtigt (Link 2017). Vielleicht findet Gilead ja nun endlich Interesse an der Entwicklung von neuen PIs.

MK-8507 wird bzw. wurde als neuer NNRTI von MSD mit Islatravir entwickelt (Kandala 2021). Es hat wohl auch eine Wirksamkeit gegen NNRTI-RAMs. In einer Phase I-Studie wurden 18 Teilnehmer behandelt. Die mittlere 7-Tage-Reduktion der HIV-1-RNA nach Einmalgabe reichte von 1,2 bis 1,5 log10 Kopien/ml (Schürmann 2022). Eine Studie wurde wegen Lymphopenien gestoppt (siehe Islatravir). Aktuell ist unklar, wie es weiter geht.

RDEA806 ist ein NNRTI von Ardea Bioscience. Die Resistenzbarriere soll hoch, das Interaktionspotential gering sein (Hamatake 2007). Monotherapie-Studien zeigten einen Abfall über 1,8 Logstufen nach 7 Tagen, bei guter Verträglichkeit (Moyle 2010). Die Daten sind vielversprechend genug für eine Weiterentwicklung. Allerdings: nach dem Kauf von Ardea durch AstraZeneca scheint der neue Besitzer das Interesse verloren zu haben.

TMC-310911 ist ein PI von Tibotec. *In vitro* sieht die Datenlage gut aus (Dierynck 2012). Gesunde Probanden vertrugen die Substanz gut, es gab eine gute Dosis-PK-Beziehung (Hoetelmans 2014). Bei HIV-PatientInnen sank die Viruslast nach 14 Tagen Monotherapie (geboostert mit Ritonavir) etwa um 1,5 Logstufen (Stellbrink 2014). Es bleibt abzuwarten, ob dies für eine Weiterentwicklung reicht.

Das große NNRTI- und PI-Sterben – eingestellte Substanzen:
- AG-001859 – PI von Pfizer
- Atevirdine – NNRTI, Upjohn konzentrierte sich auf Delavirdin
- BIRL355 BS – NNRTI von Boehringer, in 2007 Probleme mit Metaboliten
- Brecanavir – PI von GSK Ende 2006 wegen schlechter PK-Daten gestoppt
- Calanolide A – NNRTI von Sarawak, wohl zu schwach wirksam
- Capravirin (AG1549) – NNRTI von Pfizer, zu schwach
- DPC 961 – NNRTI, Selbstmordgedanken der Probanden, DPC 963
- Emivirin (MKC-442, Coactinon) – von Triangle, zu schwach (Me-too)
- Fosdevirin (GSK 761, früher IDX-899), NNRTI von ViiV – Krampfanfälle
- HBY-097, NNRTI von Hoechst-Bayer, ungünstige Nebenwirkungen
- JE-2147 (AG1776, KNI-764) – PI von Pfizer, seit 1999 nichts Neues
- KNI-272 (Kynostatin) – PI, ungünstige PK-Daten
- Lersivirin, NNRTI von ViiV, Übelkeit, keine Vorteile (Me-too)
- Loviride, NNRTI von Janssen Pharmaceuticals, zu schwach in CAESAR
- MIV-150, Medivir/Chiron, NNRTI, schlecht bioverfügbar
- Mozenavir (DMP-450) – PI von Gilead, Me-too (keine Vorteile erkennbar)
- PL-110 (MK8122) – PI von MSD, man widmet sich anderen Substanzen
- PNU 142721, Pharmacia & Upjohn, NNRTI, Efavirenz zu ähnlich (Me-too)
- RO033-4649 – PI von Roche, Saquinavir wohl zu ähnlich
- TMC 120 (Dapivirin), NNRTI von Tibotec, schlecht oral verfügbar

Literatur zu neuen NNRTIs und PIs

Al-Salama ZT. Elsulfavirine: First Global Approval. Drugs 2017, 77:1811-1816.

Kandala B, Fancourt C, Ananthula HK, et al. Model-informed dose selection for islatravir/MK-8507 oral once-weekly phase 2b study. Poster 376, CROI 2021, 6–10 March 2021.

Schürmann D, Jackson Rudd D, Schaeffer A, et al. Single Oral Doses of MK-8507, a Novel Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, Suppress HIV-1 RNA for a Week. J Acquir Immune Defic Syndr 2022, 89:191-198.

Dierynck I, Van Marck H, Van Ginderen M, et al. TMC310911, a novel hiv type 1 protease inhibitor, shows in vitro an improved resistance profile and higher genetic barrier to resistance compared with current protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2011, 55:5723-31.

Hamatake R, Zhang Z, Xu W, et al. RDEA806, a potent NNRTI with a high genetic barrier to resistance. Abstract 1662, 47th ICAAC 2007, Chicago.

Hoetelmans RM, Dierynck I, Smyej I, et al. Safety and pharmacokinetics of the HIV-1 protease inhibitor TMC310911 coadministered with ritonavir in healthy participants: results from 2 phase 1 studies. J Acquir Immune Defic Syndr 2014, 65:299-305.

Link JO, Kato D, Moore M, et al. Novel HIV PI with high resistance barrier and potential for unboosted QD oral dosing. Abstract LB433, CROI 2017, Seattle.

Margolis DA, Eron JJ, DeJesus E, White S, Wannamaker P, Stancil B, Johnson M. Unexpected finding of delayed-onset seizures in HIV-positive, treatment-experienced subjects in the Phase IIb evaluation of fosdevirine (GSK2248761). Antivir Ther. 2014;19(1):69-78.

Moyle G, Boffito M, Stoehr A, et al. Phase 2a randomized controlled trial of short-term activity, safety, and pharmacokinetics of a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, RDEA806, in HIV-1-positive, antiretroviral-naive subjects. Antimicrob Agents Chemother 2010, 54:3170-8.

Murphy RL, A.V. Kravchenko SV, Orlova-Morozova EA, et al. Elsulfavirine as Compared to Efavirenz in Combination with TDF/FTC: 48-week Study. Abstract 452LB, 24th CROI 2017, Seattle.

Pokorná J, Machala L, ezá ová P Konvalinka J. Current and Novel Inhibitors of HIV Protease. Viruses 2009, 1:1209-1239. http://www.mdpi.com/1999-4915/1/3/1209/htm

Stellbrink HJ, Arasteh K, Schürmann D, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and safety of the HIV-1 protease inhibitor TMC310911, coadministered with ritonavir, in treatment-naive HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2014, 65:283-9.

Wildum S, Paulsen D, Thede K, et al. In vitro and in vivo activities of AIC292, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. Antimicrob Agents Chemother 2013, 57:5320-9.

Zhuang C, Pannecouque C, De Clercq E, Chen F. Development of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): our past twenty years. Acta Pharm Sin B. 2020 Jun;10(6):961-978.

Neue Integrase-Inhibitoren

Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs) sind zu einer der wichtigsten Klasse der HIV-Therapie geworden, wenn nicht zur wichtigsten. Allerdings ist die Wirkung selbst der Zweitgenerations-INSTIs auch durch Resistenzen limitiert und somit nicht unendlich. Mittlerweile hat es große Fortschritte dabei gegeben, die Resistenzmechanismen besser zu verstehen (Cook 2020, Passos 2020), was hoffentlich zur Entwicklung noch besserer INSTIs führen wird. Die Hemmung des Strangtransfers ist allerdings nicht der einzige Wirkmechanismus, um die Integrase zu inhibieren. So werden auch Integrasehemmer entwickelt, die an anderen Stellen ansetzen.

ALLINIs (oder **LEDGINs, NCINIs**) sind Integrasehemmer, die allosterisch, also nicht direkt an der katalytisch-aktiven Stelle der Integrase binden, sondern an eine konservierte Bindungstasche für einen zellulären Kofaktor, LEDGF/p75 (human lens epithelium-derived growth factor). Dieser unterstützt die virale Replikation, in dem die Integrase an das Chromatin gebunden wird. Das Prinzip wurde 2010 erstmals beschrieben (Christ 2010). Derzeit besteht noch kein Konsensus, wie man diese neue Klasse nennen soll, einige sprechen von LEDGINs, andere von ALLINIs (allosterische INIs), NCINIs (nicht-katalytische INIs), MINIs (Multimerisation INIs) oder INLAIs (Integrase-LEDGF allosterische Inhibitoren). Derzeit scheint sich der Begriff ALLINI durchzusetzen.
Die Bindung der HIV-1 Integrase an die virale RNA, ein entscheidender Schritt für die Formation infektiöser Viren, wird gestört (Singh 2022). Es entstehen nicht infektiöse Viren. Überraschenderweise liegt ein weiterer Effekt der LEDGINs später als erwartet im Replikationszyklus und ähnelt eher dem der PIs bzw. Maturationsinhibitoren (Tsiang 2012, van Bel 2014, Gupta 2016). Die Wirkung liegt also nicht nur in der Interaktion zwischen LEDGF/p75 und Integrase, sondern zusätzlich in einer Störung einer noch nicht genau charakterisierten Funktion der Integrase während Reifung und Zusammenbau des Kernes, macht sich also erst später im Replikationszyklus „bemerkbar".
ALLINIs befinden sich derzeit noch in präklinischen Studien, erscheinen aber als vielversprechende neue Gruppe der Integrasehemmer. Dies verdeutlicht auch die außergewöhnliche Fülle der in den letzten Monaten zu dem Thema publizierten Arbeiten, in denen derzeit noch mit Hochdruck nach geeigneten Molekülen gesucht wird (Review: Engelman 2019). Alle großen HIV-Firmen sind engagiert.

STP0404 ist der derzeit am weitesten entwickelte ALLINI. Es bestehen keine Kreuzresistenzen mit INSTIs (Maehigashi 2021). Eine erste Studie an 65 gesunden Probanden zeigten eine gute Verträglichkeit, abgesehen von zumeist milden Kopfschmerzen und Durchfall (Meng 2022). Die Einmalgabe täglich ist möglich. Nach Angaben des koreanischen Herstellers ST Pharm wird eine Phase II-Studie voraussichtlich im 4. Quartal 2022 in den USA beginnen.

GSK-1264 von ViiV Healthcare/GSK ist ebenfalls ein solcher allosterischer Inhibitor der Integrase, der noch präklinisch ist (Gupta 2014). Ein weiterer ist **GSK-3839919** (Parcella 2022).

JTP-0157602 ist ebenfalls ein potenter Vertreter, der präklinisch bereits gut charakterisiert ist (Ohata 2022).

MK-2048 wurde in 2009 von MSD entwickelt. Es scheint ein anderes Resistenzprofil. Allerdings sahen in vitro-Daten so aus, dass es bei bestimmten Resistenzmutationen wie R263K etwas schlechter sein könnte als Dolutegravir (Osman 2015). Auch die Halbwertzeit scheint kurz zu sein. Derzeit wird es in der Prävention als Vaginalring getestet, in 2019 wurden Phase-I-Studien veröffentlicht (Hoesley 2019, Liu 2019). Dabei kommen auch neue Technologien zum Einsatz (Tong 2022).

Stilbenavir – ist ein neuer INSTI, der allerdings an die C-terminale Domäne der Integrase bindet und somit einen anderen Wirkmechanismus aufweisen soll als die klassischen INSTIs. Entsprechend scheint es keine Kreuzresistenzen zu geben, die Substanz ist noch präklinisch (Aknin 2019).

Aus den Augen, aus dem Sinn: Zuletzt gestoppte Integrase-Inhibitoren
- BI-224436 – ein ALLINI, vor der Phase I gestoppt
- BMS-707035, wohl kein Vorteil gegenüber Raltegravir erkennbar
- GSK-364735 (GSK), Lebertoxizität in Affen, 2007 in Phase IIa gestoppt
- GS-9822, urotheliale Toxizität in Affen
- L-870810 (MSD), Lebertoxizität in Hunden
- MK-2048 (MSD), schlechte PK-Daten
- S-1360 (Shionogi/GSK), wohl zu toxisch, in 2005 gestoppt

Literatur zu neuen Integrase-Inhibitoren

Aknin C, Smith EA, Marchand C, et al. Discovery of Novel Integrase Inhibitors Acting outside the Active Site Through High-Throughput Screening. Molecules. 2019 Oct 12;24(20).

Amadori C, van der Velden YU, Bonnard D, et al. The HIV-1 integrase-LEDGF allosteric inhibitor MUT-A: resistance profile, impairment of virus maturation and infectivity but without influence on RNA packaging or virus immunoreactivity. Retrovirology 2017, 14:50.

Christ F, Voet A, Marchand A, et al. Rational design of small-molecule inhibitors of the LEDGF/p75-integrase interaction and HIV replication. Nat Chem Biol. 2010;6:442–448

Cook NJ, Li W, Berta D, et al. Structural basis of second-generation HIV integrase inhibitor action and viral resistance. Science. 2020 Jan 30.

Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. J Biol Chem 2019, 294:15137-57.

Gupta K, Brady T, Dyer BM, et al. Allosteric inhibition of human immunodeficiency virus integrase: late block during viral replication and abnormal multimerization involving specific protein domains. J Biol Chem 2014, 289:20477-88.

Gupta K, Turkki V, Sherrill-Mix S, et al. Structural Basis for Inhibitor-Induced Aggregation of HIV Integrase. PLoS Biol 2016, 14:e1002584.

Hassounah SA, Alikhani A, Oliveira M, et al. Antiviral Activity of Bictegravir and Cabotegravir against Integrase Inhibitor-Resistant SIVmac239 and HIV-1. Antimicrob Agents Chemother 2017, 61.

Hoesley CJ, Chen BA, Anderson PL, et al. Phase 1 Safety and Pharmacokinetics Study of MK-2048/Vicriviroc (MK-4176)/MK-2048A Intravaginal Rings. Clin Infect Dis 2019, 68:1136-1143.

Liu AY, Zhang J, Anderson PL, et al. Phase 1 Pharmacokinetic Trial of 2 Intravaginal Rings Containing Different Dose Strengths of Vicriviroc (MK-4176) and MK-2048. Clin Infect Dis 2019, 68:1129-1135.

Maehigashi T, Ahn S, Kim UI, et al. A highly potent and safe pyrrolopyridine-based allosteric HIV-1 integrase inhibitor targeting host LEDGF/p75-integrase interaction site. PLoS Pathog. 2021, 17, e1009671.

Ohata Y, Tomonaga M, Watanabe Y, et al. Antiviral Activity and Resistance Profile of the Novel HIV-1 Non-Catalytic Site Integrase Inhibitor JTP-0157602. J Virol 2022, 96:e0184321.

Osman N, Mesplède T, Quashie PK, et al. Dolutegravir maintains a durable effect against HIV replication in tissue culture even after drug washout. J Antimicrob Chemother 2015, 70:2810-5.

Parcella K, Wang T, Eastman K, et al. Discovery and Preclinical Profiling of GSK3839919, a Potent HIV-1 Allosteric Integrase Inhibitor. ACS Med Chem Lett. 2022 May 9;13(6):972-980.

Passos DO, Li M, Jó wik IK, et al. Structural basis for strand transfer inhibitor binding to HIV intasomes. Science. 2020 Jan 30.

Singh PK, Li W, Bedwell G, et al. Allosteric Integrase Inhibitor Influences on HIV-1 Integration and Roles of LEDGF/p75 and HDGFL2 Host Factors. Viruses 2022, 14, 1883.

Tong X, Patel SK, Li J, et al. Development and Evaluation of Nanoparticles-in-Film Technology to Achieve Extended In Vivo Exposure of MK-2048 for HIV Prevention. Polymers (Basel). 2022, 14:1196.

Tsiang M, Jones GS, Niedziela-Majka A, et al. New class of HIV-1 integrase (IN) inhibitors with a dual mode of action. J Biol Chem 2012; 287:21189–21203.

Van Bel N, van der Velden Y, Bonnard D, et al. The Allosteric HIV-1 Integrase Inhibitor BI-D Affects Virion Maturation but Does Not Influence Packaging of a Functional RNA Genome. PLoS One 2014, 9:e103552

Neue Entry-Inhibitoren

Attachment-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren werden zum jetzigen Zeitpunkt, obwohl sehr heterogen, als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Mit Maraviroc, T-20, Ibalizumab und Fostemsavir sind aktuell vier Entry-Inhibitoren verfügbar (siehe dazu das vorherige Kapitel). Mit den neuen Entryinhibitoren, in Kombination mit bNAbs (siehe weiter unten) könnten sich faszinierende neue Möglichkeiten eröffnen. Andererseits ist derzeit noch vieles kaum mehr als Grundlagenforschung – viele der im Folgenden besprochenen Substanzen werden in der Versenkung verschwinden, manche sind es bereits.

Albuvirtide (Aikening®) ist ein Fusionsinhibitor mit einer Halbwertzeit von 11–12 Tagen (Chong 2012). Die Firma Frontier Biotechnologies stellte Ende 2016 die Interimsanalyse einer größeren Studie (TALENT) vor, in der 171 Personen mit Therapieversagen unter Primärtherapie eine Therapie aus wöchentlichen Infusionen von Albuvirtide plus Lopinavir/r oder eine Lopinavir/r basierte Standardtherapie mit 2 NRTIs erhielten (Wu 2016). Mittlerweile ist eine Vollpublikation erschienen (Su 2022). Nach 48 Wochen hatten mehr Personen mit Albuvirtide als Second-Line-Therapie eine Viruslast unter 50 Kopien/ml erreicht (80 % versus 66 %). Obwohl zahlreiche methodische Probleme offenkundig waren und die Daten derzeit wirklich sehr spärlich sind, hat man in China Albuvirtide 2018 für HIV zugelassen. Angeblich soll die Zulassung auf andere Länder erweitert werden, es laufen eine Reihe von Studien, u.a. zur PrEP (Nie 2021), aber auch in Kombination mit bNAbs.

Cenicriviroc (**TBR-652** oder vorher **TAK-652)** ist ein oral verfügbarer CCR5/CCR2-Antagonist, der erst von Takeda an Tobira und dann an Allergan verkauft wurde. Labordaten zeigten, dass für eine komplette Resistenz mehrere Mutationen in der V3-Region (und im *env* Gen) vorhanden sein müssen. Die orale Bioverfügbarkeit ist gut, die Halbwertzeit sehr lang mit 35–40 Stunden (Martin 2012). Cenicriviroc scheint auch eine Wirksamkeit gegen CCR2 zu haben, ein Rezeptor, der auf Monozyten, dendritischen und Memory T-Zellen sitzt. Bislang bestehen deswegen trotzdem keine Sicherheitsbedenken. Unter 10 Tagen Monotherapie mit unterschiedlichen Dosen sank die Viruslast bei 54 PatientInnen um maximal 1,5-1,8 Log-Stufen (Marier 2011). In einer Phase II-Studie an 150 PatientInnen, in denen Cenicriviroc als 100 mg und 200 mg gegen Efavirenz getestet wurde (alle erhielten TDF+FTC), waren nach 48 Wochen 68 % und 64 % unter 50 Kopien/ml, verglichen mit nur 50 % unter Efavirenz. Allerdings war das virologische Therapieversagen unter Cenicriviroc häufiger. Die Verträglichkeit war gut (Thompson 2016). Mit den insgesamt eher ungünstigen Daten zu Maraviroc in den letzten Jahren ist es aber insgesamt unwahrscheinlich, dass es mit Cenicriviroc wirklich zur Marktreife geht. Es ist auch unklar, welchen Vorteil es im Vergleich zu Maraviroc haben soll. Der neue Besitzer, Allergan, konzentriert sich auf den Einsatz bei NASH, mit moderatem Erfolg (Ratziu 2020). Phase III-Studien laufen. Auch gegen COVID-19 wird es in Stellung gebracht (Files 2022).

GSK3732394 (früher BMS-986197), ein „**Combinectin**", ist eine neue, langwirksame Substanz, die auf drei verschiedenen Wegen den Eintritt von HIV in die Zielzelle hemmt. Adnectine sind kleine Proteine, die u.a. an gp41 und an CD4 binden. Für die Substanz wurden drei synergistisch wirkende Adnectine zur Stabilisierung an ein humanes Serumalbumin gebunden. Die Wirkung könnte mit einer klassischen ART vergleichbar sen. Günstige PK-Daten im Affenmodell legen nahe, dass einmal wöchentliche subkutane Injektionen möglich werden könnten (Krystal 2016). Wie einige andere Substanzen wurde GSK3732394 ursprünglich von BMS entwickelt und inzwischen an ViiV verkauft. Es laufen klinische Versuche am Menschen (Wensel

2019). Subkutane Gaben zeigten an gesunden Probanden allerdings unerwartet niedrige Spiegel (Krystal 2022). Weitere Adnectine werden entwickelt, die vor allem an N17 binden, eine hochkonservierte Stelle an gp41, die sterisch für Antikörper nicht gut zugänglich sind (Wensel 2018).

Leronlimab (früher **Pro-140**) ist ein monoklonaler Antikörper der Firma Progenics, der sich gegen humane CCR5-Rezeptoren richtet (Trkola 2001). Er ist also kein Chemokin-Derivat wie Maraviroc, mit dem sogar eine synergistische Wirkung zu bestehen scheint (Murga 2006). Die Resistenzbarriere ist wahrscheinlich hoch (Jacobson 2010). Leronlimab muss parenteral gegeben werden. Die normale Funktion von CCR5-Rezeptoren soll nicht gestört werden. Unter intravenösen Einmaldosen zwischen 0,5 und 5,0 mg/kg sank die Viruslast in der höchsten Dosis um 1,83 Logstufen bei einem Nadir um den 10. Tag (Jacobson 2008). Vergleichbare Effekte lassen sich auch bei einer wöchentlichen subkutanen Gabe erreichen (Jacobsen 2010, Tenorio 2011). Mittlerweile besitzt CytoDyn die Rechte. In einer Langzeitbeobachtung blieb die Viruslast immerhin bei einigen PatientInnen mit R5-Viren über 2 Jahre Erhaltungstherapie hinweg supprimiert, die TeilnehmerInnen injizierten sich den Antikörper wöchentlich selbst subkutan (Dhody 2019). Die Verträglichkeit war bislang gut, IIb/III-Studien laufen angeblich. Wöchentliche oder vierzehntägige Injektionen dürften zumindest bei PatientInnen mit limitierten Optionen zumutbar sein. Allerdings weisen gerade diese oft X4-trope Viren auf, bei denen Leronlimab wirkungslos ist. Deshalb gibt es auch Überlegungen, die Substanz als PrEP einzusetzen, Tierversuche waren ermutigend (Chang 2021).

Lipovurtide ist ein in China entwickelter Fusionsinhibitor mit breiter Wirkung gegen HIV-1 (Lan 2021). Erste Studien zu Injektionen am Menschen laufen.

Mavorixafor (**AMD 11070)** ist ein CXCR4-Antagonist von AnorMED. Theoretisch ist die Blockade des CXCR4-Rezeptors attraktiv, da Personen mit X4-Viren und limitierten Optionen profitieren könnten. Allerdings hatte die CXCR4-Blockade im Tierversuch weitreichende Konsequenzen bei Angiogenese, Hämatopoese oder Hirnentwicklung (Review: Miao 2020). Gesunde Probanden vertrugen AMD 070 gut, entwickelten allerdings oft eine Leukozytose (Stone 2004). In zwei Pilotstudien (Moyle 2007, Saag 2007) wurde die Wirksamkeit bei dual-tropem Virus bewiesen. Nach 10 Tagen Monotherapie sank die Viruslast bei 7/15 Personen um mindestens eine Logstufe. Allerdings wurde die Entwicklung 2007 aufgrund einer Lebertoxizität vorläufig gestoppt. Die Bindung an den X4-Rezeptor ist etwas anders lokalisiert als die der Vorläufersubstanz Plerixafor, was hoffen lässt, dass es Spielraum in der Entwicklung neuer, potenterer und weniger toxischer CXCR4-Antagonisten gibt – mit AMD 11070 wurde wenigstens ein Anfang gemacht und der Wirksamkeitsnachweis erbracht. Die Substanz wird derzeit in der Onkologie weiter untersucht (Miao 2020).

Plerixafor (**AMD3100**, **Mozobil®**) ist ein CXCR4-Antagonist (Miao 2020). Plerixafor ist aufgrund seiner Nebeneffekte, einer Leukozyten-Mobilisierung, mittlerweile in bestimmten Situationen als Leukozyten-Wachstumsfaktor in Kombination mit G-CSF zugelassen. Als antiretrovirale Substanz ist Plerixafor zu schwach.

UB-421 ist ein neuer Antikörper von BioPharma, der am CD4-Rezeptor ansetzt, allerdings an einer anderen Domäne als Ibalizumab, nämlich an der ersten. UB-421 wurde in Phase II bei HIV-PatientInnen getestet, deren Plasmavirämie unter 20 Kopien/ml lag (Wang 2019). Nach Unterbrechung der ART erhielten insgesamt 29 Probanden acht intravenöse Infusionen mit UB-421 in einer Dosis von entweder 10 mg/kg pro Woche oder 25 mg/kg alle 2 Wochen. UB-421 erhielt bei allen die virologische Suppression über 8–16 Wochen, bei 8 kam es allerdings zu passageren Blips unter 400 Kopien/ml. Ein Patient brach die Studie wegen eines Ausschlags ab. Schwere immunologische Komplikationen wurden nicht beobachtet, auch die CD4-Zellen

blieben stabil – was bemerkenswert ist, da UB-421 potentiell mit der CD4-Funktion konkurriert. Im August 2022 gab die FDA grünes Licht für eine Phase II-Studie bei PatientInnen mit multiresistenten Viren.

Vicriviroc (SCH-D) ist ein oral bioverfügbarer CCR5-Antagonist. Schering-Plough stoppte die Entwicklung im Juli 2010, nach einer Analyse zweier Phase III-Studien (Gathe 2010). Von 721 vorbehandelte PatientInnen, die Vicriviroc oder Placebo zu einer optimierten Therapie erhalten hatten, waren nach 48 Wochen 64 % versus 62 % unter 50 Kopien/ml. Trotz deutlicher Unterschiede bei jenen, die nur noch maximal zwei aktive Medikamente hatten (70 versus 55 %) stellte die Firma die Entwicklung ein. Inzwischen hat sich MSD der Substanz angenommen und testet es unter dem Namen MK-4179 als PrEP-Option bzw. Vaginalring (Hoesley 2019, Liu 2019).

Virip blockiert den Eintritt von HIV-1 in die Zelle, indem es mit dem gp41 Fusionspeptid interagiert. Es wird auch als Anchor-(Verankerungs)-Inhibitor bezeichnet. ForscherInnen aus Ulm entdeckten das Peptid in Hämofiltrat, also jener Flüssigkeit, die aus dem Blut von DialysepatientInnen filtriert wird, um es durch eine Elektrolytlösung zu ersetzen. Somit ist Virip ein „natürlicher" Entry-Inhibitor, dessen antiretrovirale Aktivität sich durch leichte Modifikationen bzw. Austausch einiger weniger Aminosäuren noch deutlich steigern ließ (Munch 2007). Mehrere solcher Virip-Derivate werden erforscht, darunter **Virip-576** und -353. Unter Dauerinfusionen mit Virip-576 sank die Viruslast unter der höchsten Dosis um etwa eine Logstufe nach 10 Tagen (Forssmann 2010). Die Verträglichkeit war gut. Allerdings wurden auch schon Resistenzmechanismen bekannt (González-Ortega 2011), die einen deutlichen Fitnessverlust zu Folge haben (Müller 2018). Es scheint möglich, dass Virip eine akademische Anekdote bleibt.

Aus den Augen, aus dem Sinn: Gestoppte Entry-Inhibitoren
- AMD 3100 (CXCR4A) von AnorMed, Kardiotoxizität
- Aplaviroc/GW873140/AK602 (CCR5A) von GSK, Hepatotoxizität
- BMS-806, BMS-488043 (Attachment-Inhibitor), schlechte Pharmakokinetik
- FP-21399 (FI) von Lexigen bzw. Merck, wohl zu schwach
- Pro-542 (Attachment-Inhibitor) von Progenics, konzentriert sich auf Pro-140
- SCH-C/Ancriviroc (CCR5A) von Schering-Plough, Herzrhythmusstörungen
- Sifuvirtide (FI) – aus China, schlechtere PK als Albuvirtide
- T-1249 und T-649 (FIs) von Roche/Trimeris, mangelnde Erfolgsaussicht
- TAK-779, TAK-220 (CCR5A) von Takeda, ersetzt durch TAK-652
- TRI-1144, TRI-999 (FIs), wohl letztlich zu schlechte PK-Daten

Literatur zu neuen Entry-Inhibitoren

Berkhout B, Eggink D, Sanders RW. Is there a future for antiviral fusion inhibitors? Curr Opin Virol 2012, 2:50-9.

Chang XL, Webb GM, Wu HL, et al. Antibody-based CCR5 blockade protects Macaques from mucosal SHIV transmission. Nat Commun 2021, 12:3343.

Chong H, Yao X, Zhang C, et al. Biophysical Property and Broad Anti-HIV Activity of Albuvirtide, a 3-Maleimimidopropionic Acid-Modified Peptide Fusion Inhibitor. PLoS One 2012, 7:e32599.

Dhody K, Pourhassan N, Kazempour K, et al. PRO 140, a monoclonal antibody targeting CCR5, as a long-acting, single-agent maintenance therapy for HIV-1 infection. HIV Clin Trials 2018, 19:85-93.

Files DC, Tacke F, O'Sullivan A, Dorr P, Ferguson WG, Powderly WG. Rationale of using the dual chemokine receptor CCR2/CCR5 inhibitor cenicriviroc for the treatment of COVID-19. PLoS Pathog 2022, 18:e1010547.

Forssmann WG, The YH, Stoll M, et al. Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide. Sci Transl Med 2010, 2:63re3.

Gathe J, R Diaz R, Fätkenheuer G, et al. Phase 3 trials of vicriviroc in treatment-experienced subjects demonstrate safety but not significantly superior efficacy over potent background regimens alone. Abstract 54LB, 17th CROI 2010, San Francisco.

Gonzalez E, Ballana E, Clotet B, Esté JA. Development of resistance to VIR-353 with cross-resistance to the natural HIV-1 entry virus inhibitory peptide (VIRIP). AIDS 2011, 25:1557-83.

González-Ortega E, Ballana E, Badia R, Clotet B, Esté JA. Compensatory mutations rescue the virus replicative capacity of VIRIP-resistant HIV-1. Antiviral Res 2011, 92:479-83.

Hoesley CJ, Chen BA, Anderson PL, et al. Phase 1 Safety and Pharmacokinetics Study of MK-2048/Vicriviroc (MK-4176)/MK-2048A Intravaginal Rings. Clin Infect Dis 2019, 68:1136-1143.

Ingallinella P, Bianchi E, Ladwa NA, et al. Addition of a cholesterol group to an HIV-1 peptide fusion inhibitor dramatically increases its antiviral potency. Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Mar 18.

Jacobson J, Thompson M, Fischl M, et al. Phase 2a study of PRO 140 in HIV-infected adults. Abstract HG-1220, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

Jacobson JM, Lalezari JP, Thompson MA, et al. Phase 2a study of the CCR5 monoclonal antibody PRO 140 administered intravenously to HIV-infected adults. Antimicrob Agents Chemother 2010, 54:4137-42.

Jacobson JM, Thompson MA, Lalezari JP, et al. Anti-HIV-1 activity of weekly or biweekly treatment with subcutaneous PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody. J Infect Dis 2010, 201:1481-7.

Krystal M, Chabria S, Austin D, et al. A Phase 1 randomized study of GSK3732394, an investigational long-acting biologic treatment regimen for HIV-1 infection. Antivir Ther 2022, 27:13596535221131164.

Krystal M, Wensel D, Sun Ym et al. HIV Combinectin BMS-986197: A long-acting inhibitor with multiple modes of action. Abstract 97, 16th CROI 2016, Boston.

Lan Q, Pu J, Cai Y, et al. Lipopeptide-based pan-CoV fusion inhibitors potently inhibit HIV-1 infection. Microbes Infect 2021, 23:104840.

Liu AY, Zhang J, Anderson PL, et al. Phase 1 Pharmacokinetic Trial of 2 Intravaginal Rings Containing Different Dose Strengths of Vicriviroc (MK-4176) and MK-2048. Clin Infect Dis 2019, 68:1129-1135.

Marier JF, Trinh M, Pheng LH, Palleja SM, Martin DE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TBR-652, a Novel CCR5 Antagonist, in HIV-1-Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced and CCR5 Antagonist-Naïve Patients. Antimicrob Agents Chemother 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]

Martin D, Beliveau M, Marier JF, et al. Pharmacokinetics of Cenicriviroc following 100- or 200-mg Once-daily Dosing with Open-label Emtricitabine/Tenofovir in HIV 1+ Subjects Enrolled in a Phase 2b Study. Abstract 600, 19th CROI 2012, Seattle.

Miao M, De Clercq E, Li G. Clinical significance of chemokine receptor antagonists. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2020, 16:11-30.

Moyle G, DeJesus E, Boffito M, et al. CXCR4 antagonism: proof of activity with AMD 11070. Abstract 511, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Müller JA, Glöckle A, Gawanbacht A, et al. Reduced Susceptibility to VIRIP-Based HIV-1 Entry Inhibitors Has a High Genetic Barrier and Severe Fitness Costs. J Virol. 2018 Aug 16;92(17).

Munch J, Standker L, Adermann K, et al. Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide. Cell 2007;129:263-75.

Murga JD, Franti M, Pevear DC, Maddon PJ, Olson WC. Potent antiviral synergy between monoclonal antibody and small-molecule CCR5 inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2006, 50:3289-96.

Nie J, Sun F, He X, et al. Tolerability and Adherence of Antiretroviral Regimens Containing Long-Acting Fusion Inhibitor Albuvirtide for HIV Post-Exposure Prophylaxis: A Cohort Study in China. Infect Dis Ther 2021, 10:2611-2623.

Ratziu V, Sanyal A, Harrison SA, et al. Cenicriviroc Treatment for Adults with Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. Hepatology. 2020 Jan 13.

Saag M, Rosenkranz S, Becker S, et al. Proof of concept of ARV activity of AMD 11070 (an orally administered CXCR4 entry inhibitor): results of the first dosing cohort A studied in ACTG protocol A5210). Abstract 512, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Schneider EL, Ashley GW, Dillen L, et al. Half-life extension of the HIV-fusion inhibitor peptide TRI-1144 using a novel linker technology. Eur J Pharm Biopharm 2015, 93:254-9.

Su B, Yao C, Zhao QX, et al. Long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide combined with ritonavir-boosted lopinavir for HIV-1-infected patients after failing the first-line antiretroviral therapy: 48-week randomized, controlled, phase 3 non-inferiority TALENT study. J Infect. 2022 Sep;85(3):334-363.

Tenorio AR. The monoclonal CCR5 antibody PRO-140: the promise of once-weekly HIV therapy. Curr HIV/AIDS Rep 2011, 8:1-3.

Thompson M, Saag M, DeJesus E, et al. A 48-week randomized phase 2b study evaluating cenicriviroc versus efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults with C-C chemokine receptor type 5-tropic virus. AIDS 2016, 30:869-78.

Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. J Virol 2001, 75:579-88.

Wang CY, Wong WW, Tsai HC, et al. Effect of Anti-CD4 Antibody UB-421 on HIV-1 Rebound after Treatment Interruption. N Engl J Med 2019, 380:1535-45.

Wensel D, Sun Y, Davis J, et al. A Novel gp41-Binding Adnectin with Potent Anti-HIV Activity Is Highly Synergistic when Linked to a CD4-Binding Adnectin. J Virol 2018, 92(14).

Wensel D, Sun Y, Davis J, et al. GSK3732394: a Multi-specific Inhibitor of HIV Entry. J Virol. 2019 Sep 30;93(20).

Wong R, Bodard V, Metz M, et al. Understanding the interactions between CXCR4 and AMD 11070, a first-in-class small-molecule antagonist of the HIV coreceptor. Abstract 495, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Zhang H, Jin R, Yao C, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients. AIDS Res Ther 2016, 13:8.

Breit neutralisierende Antikörper

FLORIAN KLEIN, CHRISTIAN HOFFMANN

Aus der das HI-Virus umgebenden Hülle ragen die sogenannten Hüllproteine heraus die auch als Spikes (engl. Stachel) bezeichnet werden. Diese Envelope-Glykoproteinkomplexe (kurz: Env) bestehen jeweils aus einem äußeren Glykoprotein (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41). Jedes Hüllprotein enthält insgesamt jeweils drei solcher gp120/gp41-Moleküle, die zusammen eine trimäre Struktur bilden. Das HIV-Hüllprotein ist für Antikörper unmittelbar sichtbar und bildet damit ein zentrales Ziel der menschlichen humoralen Immunantwort und damit auch der Impf- und Antikörperforschung. HIV hat für die Hüllproteine oder Spikes eine Vielzahl sehr wirksamer Mechanismen entwickelt, um sich der Immunantwort zu entziehen (Klein 2010+2013). So bildet es schon angesichts der hohen genetischen Varianz ein bewegliches Ziel. Zudem sind auf jedem Virion nur relativ wenige Spikes zu finden, deren vulnerable, konservierte Regionen häufig mit einer Vielzahl an Zuckermolekülen (Glykanschild) überzogen sind. Etwa 10–25 % aller HIV-1-infizierten Menschen bilden dennoch einige Zeit nach der Infektion – selten innerhalb des ersten Jahres – eine neutralisierende Antikörper-Antwort gegen verschiedene Env-Regionen aus (Sather 2009, Stamatatos 2009, Mikell 2011). Diese Immunantwort wird häufiger bei Personen gefunden die mit viel Hüllprotein als Antigen in Kontakt gekommen sind, d.h. bei Menschen, die über einen längeren Zeitraum eine Plasmaviruslast aufweisen (Doria-Rose 2010, Rusert 2016). Interessanterweise ist es aber nicht nur das individuelle Immunsystem, das die Entwicklung begünstigt, sondern auch das Virus selbst: Bestimmte Viren scheinen eine breitere Antikörperantwort zu induzieren als andere (Kouvos 2018).

Das therapeutische Potential wurde bereits in den frühen 90er Jahren untersucht; die Studien zeigten jedoch nur einen sehr geringen Effekt (Trkola 2005), da eingesetzte Antikörper in ihrer Aktivität noch deutlich begrenzt waren. Beflügelt wurde die Forschung in den letzten Jahren durch bessere Techniken zur Klonierung von menschlichen Antikörpern und der Identifizierung sogenannter „elite neutralizer", also PatientInnen die eine ausgesprochen gute, neutralisierende Antikörperantwort gegen HIV im Serum aufweisen (West 2014). Etwa seit 2009 wurde eine Fülle neuer Antikörper entdeckt, die deutlich potenter als die Erstgenerations-Antikörper sind und an verschiedenen, vulnerablen Stellen von Env ansetzen (Walker 2009, Wu 2010, Scheid 2011, Caskey 2019). Zu letzteren zählt vor allem die CD4-Bindungsstelle, aber auch die schleifenartigen und variablen Regionen in gp120 („V-Loops") sowie verschiedene Regionen im gp41-Glykoprotein (siehe Abbildung). Weil sie viele HIV-Varianten erkennen und unschädlich machen können, werden diese Antikörper als breit neutralisierend (broadly neutralizing antibodies, bNAbs) bezeichnet. Neben der Aktivität gegen das freie Virus konnten auch antivirale Effekte von bNAbs gegen HIV infizierte Zellen beobachtet werden unter anderem in dem auch die Freisetzung von HIV blockiert werden kann (Duflo 2022).

Obgleich „breit" weiterhin nicht genau definiert ist, können die meisten bNAbs etwa 60 bis über 97 % der zirkulierenden HIV-Isolate neutralisieren (Wu 2010, Scheid 2011, Klein 2013, Schommers 2020). 2015 wurden erstmals gute antiretrovirale Effekte am Menschen gezeigt (Caskey 2015, Lynch 2015), was der Entwicklung einen weiteren Schub gegeben hat. Eine große Anzahl klinischer Studien wurde bereits durchgeführt und hierbei verschiedene bNAbs getestet. Neben Studien zum Einsatz in der Prävention, laufen zahlreiche bNAb-Studien zur HIV-Therapie. Häufige Ansätze sind hierbei mit einer Kombination unterschiedlicher bNAbs eine langfristige Viruskontrolle zu erreichen oder durch die Kombination mit ART und Medikamenten zur Immunaktivierung, infizierte Zellen zu eliminieren und das virale Reservoir zu redu-

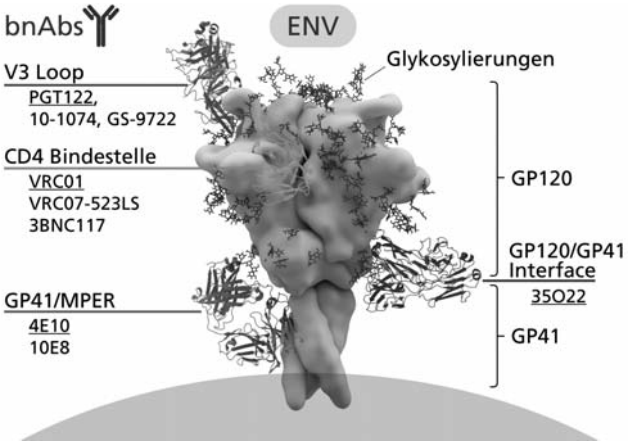


Abbildung 3.1: Das ENV-Glykoprotein und Bindungsstellen breit neutralisierender Antikörper.

zieren (aktuelle Reviews: Caskey 2019, Julg 2021, Gruell 2022). Mittlerweile sind auch die großen Firmen auf dem Feld der HIV-Therapie aktiv geworden. Im Folgenden sollen vor allem die klinischen Erfahrungen zu den wichtigsten bNAbs kurz angerissen werden. Angesichts der rasanten Entwicklung der letzten Jahre kann nur eine Momentaufnahme (Stand Ende Mai 2022) gegeben werden.

CD4-Bindungsstelle

Eine Gruppe der bNAbs greift die CD4-Bindungsstelle an, einen sehr geschützten und von Glykanen umgebenen Bereich. Sie werden verkürzt auch als „CD4bs bNAbs" bezeichnet. Viele besitzen eine breite und besonders potente Aktivität und waren die ersten bNAbs der neuen Generation die klinisch getestet wurden.

VRC01 ist einer der Prototypen dieser Gruppe. Gesunde Probanden vertrugen verschiedene Dosierungen gut (Ledgerwood 2015). Bei 6/8 HIV-PatientInnen sank die Viruslast um 1,1–1,8 Logstufen, bei zwei Personen waren allerdings präexistente Resistenzen nachweisbar (Lynch 2015). In zwei Pilotstudien zeigte eine Monotherapie leider kaum ein Effekt auf den viralen Rebound während analytischer Therapiepausen, und zwar trotz noch vorhandener Wirkspiegel (Bar 2016). Während der Therapiepausen wurden VRC01-resistente Isolate gefunden, sie waren zum einen präexistent und zum anderen neu selektioniert worden. Auch in einer kleinen doppelblind-randomisierten Studie aus Thailand an akut HIV-infizierten Männern blieb VRC01 ohne Effekt auf den viralen Setpoint während analytischer Therapiepausen (Crowell 2019). VRC01 ist auch in zwei großen Phase-II-Studien (HVTN 704 und HPTN 085) als Transmissionsprophylaxe bei Personen mit einem hohen Risiko für eine HIV-Infektion untersucht worden. Auch hier blieb der erwartete protektive Effekt aus: unter den 2699 TeilnehmerInnen traten in der niedrig dosierten Gruppe 32, in der hoch dosierten Gruppe 28 und in der Placebogruppe 38 Infektionen auf (Corey 2021). In einer Subanalyse zeigte sich jedoch, dass Infektionen mit sensiblen Virusstämmen mit einer IC_{80} von weniger als 1 µg pro Milliliter durch VRC01 wirksam verhindert wurden (Effektivität von ca. 75 %). Daraus lässt sich ableiten, dass eine passive Immunisierung mit hochpotenten bNAbs durchaus in der Lage sein könnte, einen Schutz von einer HIV-Infektion zu vermitteln. Die Neutralisationsaktivität von VRC01 alleine hat jedoch nicht ausgereicht, um einen signifikanten Effekt über die gesamte Studienpopulation zu erzielen. Bessere bNAbs, am besten kombiniert, müssten für ein erfolgreiches Ergebnis eingesetzt werden.

VRC07-523LS, ist eine Weiterentwicklung, die etwa 5–8 mal so potent wie VRC01 ist und bis zu 96 % aller getesteten HIV-1-Varianten neutralisieren kann (Rudicell 2014). Zudem besitzt der Antikörper eine Mutation im Fc-Teil (LS-Mutation), die zu einer deutlich längeren Halbwertzeit führt, und zwar intravenös etwa 33 Tage und subkutan etwa 29 Tage (Mahomed 2022). Diese Mutation wird mittlerweile auch in fast allen anderen bNAbs eingebaut. Auch subkutane Einzelgaben von VRC01-523LS wurden in einer Phase-I-Studie an Gesunden gut vertragen (Gaudinski 2019). In einer kleinen Pilotstudie an virämischen Erwachsenen wurde gezeigt, dass VRC07-523 eine bessere antivirale Aktivität hat als VRC01 (in beide wurden die LS-Mutation eingebaut). Bei 3/7 Personen fiel unter VRC01LS die Viruslast um >0,5 log, unter VRC07-523LS zeigten 8/9 einen Abfall von >1,2 log (Chen 2019). In einer Studie des pädiatrischen IMPAACT-Netzwerks wurden kürzlich PK-Daten als PrEP bei 22 HIV-exponierten, aber nicht infizierten Säuglingen vorgestellt, die eine dreimonatige Verabreichung unterstützen (Cunningham 2022).

Teropavimab (= 3BNC117 oder GS-5423) setzt ebenfalls an der Bindungsstelle für humanes CD4 an. Eine einmalige Infusion mit 30 mg/kg senkte die Viruslast um 0,8–2,5 Logstufen, die Viruslast blieb teilweise über 28 Tage reduziert (Caskey 2015). Möglicherweise wird durch die Gabe auch die HIV-spezifische Immunantwort verbessert (Schoofs 2016). Während analytischer Therapiepausen dauerte es nach 2–4 Infusionen einige Wochen länger bis zum viralen Rebound als bei historischen Kontrollen (Scheid 2016). In Affen führte die Gabe während der akuten Infektion zu einer dauerhaften Kontrolle der SIV-Infektion (Nishimura 2017). Die durch bNAbs vermittelte Immunaktivierung (sogenannter 'vaccinal effect') der autologen Immunantwort wird aktuell weiter erforscht (Tipoe 2022). Ursächlich könnten bNAb/HIV-Immunkomplexe sein, die zu einer zusätzlichen Verstärkung der Immunantwort führen. Die Kombination mit Romidepsin brachte keinen Effekt auf das latente Reservoir (Gruell 2022). Teropavimab wird aktuell vor allem in Kombination mit anderen Gilead-bNAbs wie 10-1074 getestet (siehe unten).

V1/V2 und V3 Loop von gp120

Einige bNAbs binden nicht an die CD4-Bindungsstelle, sondern an die V1/V2-Schleife, einer variablen glykanhaltigen Region des gp120. Diese Antikörper interagieren unter anderem auch mit dem Glykanschild. Vertreter sind **PGDM1400** und **CAP256**. Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt liegt an der Basis der V3-Schleife und den umgebenden Glykanen. Vertreter sind unter anderen **Zinlirvimab (10-1074, GS-2872)** oder **PGT121**. Die gegen die V-Schleifen gerichtete bNAbs sind teilweise potenter, dafür meist weniger breit (ca. 60–80 %) als die gegen die CD4bs gerichteten Antikörper (Gama 2018). Es werden bereits bispezifische bNAbs untersucht, die simultan mehrere Epitope auf V1/V2 und V3 binden und damit noch breiter wirksam und potenter sein können (Davis-Gardner 2020).

Zinlirvimab (10-1074, GS-2872) bindet an den Stamm der V3-Schleife am Env-Protein. Getestet wurde dieser Antikörper auch schon in Deutschland (Caskey 2017). In einer ersten Montherapie-Studie senkte die höchste Dosis die Viruslast um 1,5 Logstufen. Allerdings sank die Viruslast nicht bei allen Personen. Stattdessen wurden unter Monotherapie bei fast allen Resistenzen selektiert. Unter einer Kombination mit 3BNC117 waren Resistenzen deutlich seltener (Bar-On 2018, Mendoza 2019). Der Antikörper wird von Gilead in verschiedenen Kombinationen eingesetzt (siehe unten).

PGT121 ist ein monoklonaler Antikörper, der 2011 aus einem afrikanischen „Elite-Neutralisierer" isoliert wurde. Wie 10-1074 zielt PGT121 auf die Basis des V3-Loop. In einer Pilotstudie sank die Viruslast um 1,77 Logstufen, wobei die Viruslast im

Median nach 8,5 Tagen einen Nadir erreichte. Zwei Personen mit niedriger Ausgangsviruslast erlebten eine ART-freie virale Suppression für mehr als 168 Tage (Stephenson 2021). Lang wirksame Versionen wie **PGT121.414LS** werden in Kombination mit anderen bNAbs oder Medikamenten getestet.

Elipovimab (GS-9722) ist eine Weiterentwicklung von **PGT121** und soll besonders effektiv und gezielt HIV-infizierte Zellen eliminieren und so das Reservoir reduzieren (Thomsen 2019). Er befindet sich derzeit in Phase Ib. Hersteller Gilead Sciences will GS-9722 in Kombination mit anderen bNAbs sowie mit anderen immunmodulatorischen Wirkstoffen untersuchen.

Regionen von gp41

MPER steht für „membrane proximal external region", einer Bindungsstelle auf dem gp41-Transmembranprotein. Auch für diese Stelle wurden inzwischen bNAbs isoliert, ebenso für eine weitere Glykan-reiche Region an gp41, die kurz vor der Fusion entsteht und an der Verbindung zwischen gp120 und gp41 liegt (Falkowska 2014). **PGT151** setzt an dieser „gp120/gp41 interphase" an.

10E8 bindet an die konservierte Region in MPER von gp41, neutralisiert mehr als 95 % aller HIV-1-Varianten und ist damit ein bNAb mit einer breitesten Wirkung überhaupt (Huang 2012, Kwon 2016). Allerdings war die subkutane Applikation mit Hautreaktionen an der Einstichstelle assoziiert, darunter auch ein Grad 3-Erythem, das mit Fieber und Krankheitsgefühl assoziiert war. Dies führte zu einem zumindest vorübergehenden Stopp der laufenden Studien (Caskey 2019).

Voraussage, präexistente Resistenzen

Eine relevante Zahl von HIV-Isolaten kann gegen bNAbs resistent sein oder entwickelt relativ schnell Mutationen. Wie gut und mit welchen Methoden lassen sich mögliche Resistenzen bzw. die Resistenzentwicklung voraussagen? Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit diesen Fragen. Die genotypische Analyse des *env* Gens ist eine relativ einfache Methode zu einer möglichen Vorhersage. Für einige Antikörper, z.B. für V3-loop bNAbs wie 10-1074 oder PGT121, besteht eine sehr gute Korrelation zur tatsächlichen (phänotypischen) Empfindlichkeit. Für andere Antikörper wie CD4bs bNAbs ist dies schwieriger (Moldt 2021, Pabus 2022). Auch die Fluchtdynamik von HIV-1 während einer Antikörperbehandlung kann mittlerweile gut vorhergesagt werden (Meijers 2021).
In einer recht großen Studie aus Großbritannien wurde bei 48 % der 147 teilnehmenden Personen eine Resistenz gegen einen oder beide getesteten bNAbs festgestellt, und zwar 29 % Resistenzen gegen 10-1074 und 13 % gegen 3BMC117. Insgesamt 3,4 % waren gegen beide bNAbs resistent. Phylogenetische Analysen ergaben Hinweise sowohl auf eine übertragene Resistenz als auch eine Evolution im Wirt (Zacharopoulou 2022). In einer weiteren Studie waren 41/54 (76 %) empfindlich gegenüber 3BNC117, 37/54 (69 %) gegenüber 10-1074 and 30/54 (56 %) gegenüber beiden bNAbs (Montaner 2022).

Kombinationen von bNAbs, neue Ansätze

Angesichts der Resistenzentwicklung gegen einzelne bNAbs werden vermehrt Kombinationen getestet. Im Tiermodell ließen sich so Resistenzen verhindern (Klein 2012). Außerdem können Kombinationen von zwei bis vier bNAbs bis zu 100 % der Viren eines Panels neutralisieren (Kong 2015). Mit neueren Technologien ist es außerdem möglich geworden, auf einem einzigen Molekül mehrere Ansatzstellen zu verbinden. Im Affenmodell sind solche bi- oder trispezifischen Antikörper hochprotektiv (Gautam 2016, Xu 2017). Untersuchungen am Menschen mit dem trispe-

zifischen Antikörper SAR441236 werden aktuell durchgeführt. Eine synergistische Wirkung einiger bNAbs scheint auch bei Kombination mit dem Attachment-Inhibitor Fostemsavir zu bestehen, einem kleinen Molekül, das ebenfalls an gp120 bindet und 2021 zugelassen wurde. So bleiben bNAb-resistente Isolate für Fostemsavir empfindlich und umgekehrt (Zhang 2019).

Teropavimab (**3BNC117)** plus **Zinlirvimab (10-1074, GS-2872)**: Für diese bereits häufiger eingesetzte Kombination konnte eine gute Verträglichkeit und antivirale Aktivität gezeigt werden (Cohen 2019, Gruell 2022). In einer Phase-1b-Studie wurden HIV-infizierten Personen beide Antikörper jeweils in einer Dosis von 30 mg/kg zu Woche 0, 3 und 6 gegeben. Die neun Personen mit sensitiven Viren hielten die Suppression ohne klassische ART im Median für 21 Wochen aufrecht (teilweise noch deutlich länger). Ein viraler Rebound wurde erst detektiert als die Antikörper unter ihren therapeutischen Wirkspiegel fielen. Solange die Wirkspiegel ausreichend hoch waren, kam es zu keiner Entwicklung resistenter Viren (Mendoza 2018). Für beide bNAbs wurden 2020 die globalen Lizenz-Rechte von Gilead Sciences aufgekauft. In einer kürzlich publizierten Studie ließ sich bei 13/17 Personen mit insgesamt 7 Gaben der bNAb-Kombination die virologische Suppression für mindestens 20 Wochen ohne ART aufrechterhalten (Gaebler 2022). Bei zwei Personen blieb die Virussuppression sogar ein Jahr bestehen. Es zeigte sich während der bNAb-Gabe auch ein positiver Effekt auf das virale Reservoir (Gaebler 2022) und möglicherweise auch auf die T-Zellantwort (Niessl 2020). Im Affenmodell war die Kombination protektiv (Garber 2021). In einer weiteren Studie, in denen beide bNAbs noch mit pegyliertem Interferon kombiniert worden waren, blieben 10/14 nach 26 Wochen unter der Nachweisgrenze (Tebas 2022). Untersucht werden lang wirksame Präparationen der Antikörper, bei denen der Fc-Rezeptor modifiziert wurde (Lee 2022). Erste klinischen Daten wurden auf der CROI 2022 vorgestellt (Caskey 2022). Die modifizierten bNAbs (mit Halbwertszeiten von etwa 62 bzw. 80 Tagen) wurden 6 unbehandelten, HIV-positiven Männern infundiert. Bei zwei Patienten mit einer Baseline-Viruslast unter 10.000 Kopien/ml zeigte sich eine langanhaltende Virussuppression, bei vier Patienten war sie nur vorübergehend. Die Kombination wird aktuell auch mit dem lang wirksamen KapsidInhibitor Lenacapavir getestet.

VRC01-LS plus **Zinlirvimab (10-1074, GS-2872)**: In der Tatelo-Studie wurde die Kombination an infizierten Kleinkindern als Alternative zur täglichen oralen ART (Shapiro 2022) getestet. In dieser Proof-of-Concept-Studie blieb die Viruslast bei 11/28 Kindern (44 %) bis zur Woche 24 unter 40 Kopien/ml. Bei 14/28 Kindern stieg allerdings die Viruslast im Median nach 4 Wochen wieder auf >400 Kopien/ml an.

VRC07-523LS plus **PGDM1400** plus **PGT121**: Was passiert, wenn drei bNAbs kombiniert werden? In einer Pilotstudie erhielten fünf virämische Erwachsene den CD4-Bindungsstellen-Antikörper VRC07-523LS zusammen mit zwei V2/V3-Loop-spezifischen Antikörpern (Julg 2022). Die Viruslast sank maximal im Mittel um 2,04 $\log_{10}$ Kopien/ml; allerdings kam es bei allen Teilnehmern innerhalb von durchschnittlich 20 Tagen nach dem Nadir zu einem viralen Rebound. Die Rebound-Viren zeigten *in vitro* eine teilweise bis vollständige Resistenz gegenüber PGDM1400 und PGT121, während die Empfindlichkeit gegenüber VRC07-523LS erhalten blieb.
Kann man PatientInnen die bNAbs selbst herstellen lassen? Unlängst wurde eine Studie vorgestellt, in der die Übertragung von DNA, die für VRC07 kodiert, mit Hilfe eines Vektors getestet wurde (Casazza 2022). Dafür wurde ein Adeno-assoziierter Virus-(AAV8)-Vektor, der sowohl für die leichte als auch für die schwere Kette von VRC07 kodiert, acht mit HIV lebenden Erwachsenen verabreicht (Casazza 2022). Neue Ansätze in der auch mRNA-Technologien eingesetzt werden, könnten diesen Weg weiter voranbringen (Naranayan 2022).

Fazit: Breit neutralisierende Antikörper könnten die bisherige antiretrovirale Therapie, so wie wir sie bisher kennen, verändern. Das eigentliche Potential ist noch nicht abzusehen und beschränkt sich nicht nur auf die Behandlung der HIV-Infektion. Auch wichtige Rollen in Prävention und sogar funktioneller Heilung sind denkbar. Die zutage getretenen Probleme – vor allem Resistenzen und Kosten – scheinen nicht unlösbar. Wenn es die Möglichkeit gäbe, alle 6–12 Monate mit einer kurzen Infusion über einige Minuten eine solche Erhaltungstherapie zu verabreichen, würden sich viele Menschen mit HIV dafür entscheiden. Dennoch gilt es weitere Hürden zu überwinden. So sind sicher eine noch höhere neutralisierende Wirksamkeit und eine größere Breite notwendig, um Resistenzen sowohl zu vermeiden als auch zu überwinden. Aber es besteht kein Zweifel: Dieses Kapitel wird in zukünftigen Ausgaben weiter wachsen.

Literatur zu Neutralisierenden Antikörpern

Bar KJ, Harrison LJ, Overton ET, et al. ACTG 5340:The Effect of VRC01 on Viral Kinetics After Analytic Treatment Interruption. Abstract 32LB, 23rd CROI 2016, Boston.

Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, et al. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption. NEJM 2016, 375:2037-2050.

Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, et al. Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. Nat Med 2018, 24:1701-1707.

Casazza JP, Cale EM, Narpala S, et al. Safety and tolerability of AAV8 delivery of a broadly neutralizing antibody in adults living with HIV: a phase 1, dose-escalation trial. Nat Med 2022, 28:1022-1030

Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. Nature 2015; 522: 487-91.

Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. Nat Med 2019, 25:547-553.

Caskey M, Millard K, Turroja M, et al. Phase 1 study of long-acting 3BNC117 and 10-1074 in viremic adults living with HIV. Abstract 140, CROI 2022.

Caskey M, Schoofs T, Gruell H, et al. Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. Nat Med 2017, 23:185-191.

Chen G, Coates E, Fichtenbaum C, et al. Safety and virologic effect of the HIV-1 broadly neutralizing antibodies, VRC01LS or VRC07-523LS, administered to HIV-infected adults in a phase 1 clinical trial. Abstract WEAA0305LB, IAS 2019, Mexico City.

Cohen YZ, Butler AL, Millard K, et al. Safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of the combination of the broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies 3BNC117 and 10-1074 in healthy adults: A randomized, phase 1 study. PLoS One 2019, 14:e0219142.

Corey L, Gilbert PB, Juraska M, et al. Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. NEJM 2021, 384:1003-1014.

Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, et al. Safety and efficacy of VRC01 broadly neutralising antibodies in adults with acutely treated HIV (RV397): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet HIV 2019, 6:e297-e306.

Cunningham CK, Capparelli E, McFarland EJ, et al. Extended safety and pk of anti-hiv monoclonal Ab VRC07-523LS in HIV-exposed infants. Abstract 732, CROI 2022.

Cunningham CK, McFarland EJ, Morrison RL, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Broadly Neutralizing HIV-1 Monoclonal Antibody VRC01 in HIV-Exposed Newborn Infants. J Infect Dis. 2019 Nov 4.

Davis-Gardner ME, Alfant B, Weber JA, et al. A Bispecific Antibody That Simultaneously Recognizes the V2- and V3-Glycan Epitopes of the HIV-1 Envelope Glycoprotein Is Broader and More Potent than Its Parental Antibodies. mBio 2020, 11: e03080-19

Doria-Rose NA, Klein RM, Daniels MG, et al. Breadth of human immunodeficiency virus-specific neutralizing activity in sera: clustering analysis and association with clinical variables. J Virol 2010, 84: 1631–1636.

Dufloo J, Planchais C, Frémont S, et al. Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies tether viral particles at the surface of infected cells. Nat Commun 2022, 13:630.

Falkowska E, Le KM, Ramos A, et al. Broadly neutralizing HIV antibodies define a glycan-dependent epitope on the prefusion conformation of gp41 on cleaved envelope trimers. Immunity 2014, 40:657-68.

Gaebler C, Nogueira L, Stoffel E, et al. Prolonged viral suppression with anti-HIV-1 antibody therapy. Nature. 2022 Apr 13.

Gama L, Koup RA. New-Generation High-Potency and Designer Antibodies: Role in HIV-1 Treatment. Annu. Rev Med 2018, 69:14.1–14.11

Garber DA, Guenthner P, Mitchell J, et al. Broadly neutralizing antibody-mediated protection of macaques against repeated intravenous exposures to simian-human immunodeficiency virus. AIDS 2021, 35:1567-1574.

Gaudinski MR, Houser KV, Doria-Rose NA. Safety and pharmacokinetics of broadly neutralising human monoclonal antibody VRC07-523LS in healthy adults: a phase 1 dose-escalation clinical trial. Lancet HIV 2019, 6:e667-e679.

Gautam R, Nishimura Y, Pegu A, et al. A single injection of anti-HIV-1 antibodies protects against repeated SHIV challenges. Nature 2016, 533:105–9

Gruell H, Gunst JD, Cohen YZ, et al. Effect of 3BNC117 and romidepsin on the HIV-1 reservoir in people taking suppressive antiretroviral therapy (ROADMAP): a randomised, open-label, phase 2A trial. Lancet Microbe 2022, 3:e203-e214.

Gruell H, Schommers P. Broadly neutralizing antibodies against HIV-1 and concepts for application. Curr Opin Virol 2022 Jun;54:101211.

Julg B, Barouch D. Broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention and therapy. Semin Immunol. 2021 Jan;51:101475.

Julg B, Stephenson KE, Wagh K, et al. Safety and antiviral activity of triple combination broadly neutralizing monoclonal antibody therapy against HIV-1: a phase 1 clinical trial. Nat Med 2022 May 12.

Klein F, Halper-Stromberg A, Horwitz JA, et al. HIV therapy by a combination of broadly neutralizing antibodies in humanized mice. Nature 2012, 492:118-22.

Klein F, Mouquet H, Dosenovic P, et al. Antibodies in HIV-1 vaccine development and therapy. Science 2013; 341: 1199-204.

Klein JS, Bjorkman PJ. Few and far between: how HIV may be evading antibody avidity. PLoS Pathog 2010;6:e1000908

Kong R, Louder MK, Wagh K, et al. Improving neutralization potency and breadth by combining broadly reactive HIV-1 antibodies targeting major neutralization epitopes. J. Virol 2015, 89:2659–71

Kouyos RD, Rusert P, Kadelka C, et al. Tracing HIV-1 strains that imprint broadly neutralizing antibody responses. Nature 2018, 561:406-410.

Ledgerwood JE, Coates EE, Yamshchikov G, et al. Safety, pharmacokinetics and neutralization of the broadly neutralizing HIV-1 human monoclonal antibody VRC01 in healthy adults. Clin Exp Immunol 2015, 182:289-301.

Lee MJ, Collins S, Babalis D, et al. The RIO trial: rationale, design, and the role of community involvement in a randomised placebo-controlled trial of antiretroviral therapy plus dual long-acting HIV-specific broadly neutralising antibodies (bNAbs) in participants diagnosed with recent HIV infection-study protocol for a two-stage randomised phase II trial. Trials 2022, 23:263.

Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. Sci Transl Med 2015, 7:319ra206.

Mahomed S, Garrett N, Capparelli EV, et al. Safety and Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies VRC07-523LS and PGT121 Administered Subcutaneously for Human Immunodeficiency Virus Prevention. J Infect Dis 2022, 226:510-520.

Meijers M, Vanshylla K, Gruell H, Klein F, Lässig M. Predicting in vivo escape dynamics of HIV-1 from a broadly neutralizing antibody. Proc Natl Acad Sci U S A 2021; 118:e2104651118.

Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. Nature 2018, 561: 479-484.

Mikell I, Sather DN, Kalams SA, et al. Characteristics of the earliest cross-neutralizing antibody response to HIV-1. PLoS Pathog 2011; 7: e1001251

Moldt B, Parvangada A, Martin R, et al. Evaluation of Broadly Neutralizing Antibody Sensitivity by Genotyping and Phenotyping for Qualifying Participants to HIV Clinical Trials. J AIDS 2021, 88:61-69.

Montaner LJ, Lynn K, Azzoni L, et al. Susceptibility to 3BNC117 and 10-1074 in ART-suppressed chronically infected persons. Abstract 503, CROI 2022.

Narayanan E, Falcone S, Elbashir SM, et al. Rational Design and In Vivo Characterization of mRNA Encoded Broadly Neutralizing Antibody Combinations against HIV-1. Antibodies 2022, 11, 67.

Niessl J, Baxter AE, Mendoza P, et al. Combination anti-HIV-1 antibody therapy is associated with increased virus-specific T cell immunity. Nat Med 2020, 26:222-227.

Nishimura Y, Gautam R, Chun TW, et al. Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. Nature 2017, 543:559-563.

Pahus MH, Gunst JD, Ramos V, et al. Performance of a phenotype and 2 genotype algorithms for bNAb sensitivity prediction. Abstract 504, CROI 2022.

Rudicell RS, Kwon YD, Ko SY, et al. Enhanced potency of a broadly neutralizingHIV-1 antibody in vitro improves protection against lentiviral infection in vivo. J. Virol 2014, 88:12669–82

Rusert P, Kouyos RD, Kadelka C, et al. Determinants of HIV-1 broadly neutralizing antibody induction. Nat Med 2016, 22:1260-1267.

Sather DN, Armann J, Ching LK, et al. Factors associated with the development of cross-reactive neutralizing antibodies during human immunodeficiency virustype 1 infection. J Virol 2009, 83: 757–76937.

Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, et al. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. Nature 2016, 535:556-60.

Scheid JF, Mouquet H, Ueberheide B, et al. Sequence and structural convergence of broad and potent HIV antibodies that mimic CD4 binding. Science 2011, 333:1633-7.

Schommers P, Gruell H, Abernathy ME, et al. Restriction of HIV-1 Escape by a Highly Broad and Potent Neutralizing Antibody. Cell 2020, 180:471-489.e22

Schoofs T, Klein F, Braunschweig M, et al. HIV-1 therapy with monoclonal antibody 3BNC117 elicits host immune responses against HIV-1. Science 2016, 352:997-1001.

Shapiro R, Maswabi K, Ajibola G, et al. treatment with broadly neutralizing antibodies in children with HIV in Botswana. Abstract 32, CROI 2022.

Sloan DD, Lam CY, Irrinki A, et al. Targeting HIV Reservoir in Infected CD4 T Cells by Dual-Affinity Re-targeting Molecules (DARTs) that Bind HIV Envelope and Recruit Cytotoxic T Cells. PLoS Pathog 2015, 11:e1005233.

Stamatatos L, Morris L, Burton DR, Mascola JR. Neutralizing antibodies generated during natural HIV-1 infection: good news foran HIV-1 vaccine? Nat Med 2009, 15: 866–87036.

Stephenson KE, Julg B, Tan CS, et al. Safety, pharmacokinetics and antiviral activity of PGT121, a broadly neutralizing monoclonal antibody against HIV-1: a randomized, placebo-controlled, phase 1 clinical trial. Nat Med 2021, 27:1718-1724.

Sung JA, Pickeral J, Liu L, et al. Dual-Affinity Re-Targeting proteins direct T cell-mediated cytolysis of latently HIV-infected cells. J Clin Invest 2015, 125:4077-90

Tebas P, Azzoni L, Papasavvas E, et al. BEAT2: PEG-IFN-α2B + 3BNC117 and 10-1074 keeps hiv at <20 c/µl during 26 week ATI. Abstract 352, CROI 2022.

Thomsen N, Balakrishnan M, Pace C, et al. GS-9722: First-in-Class, Effector-Enhanced, Broadly Neutralizing Antibody for HIV Cure. Abstract 356, CROI 2019, Seattle.

Tipoe T, Fidler S, Frater J. An exploration of how broadly neutralizing antibodies might induce HIV remission: the 'vaccinal' effect. Curr Opin HIV AIDS 2022, 17:162-170.

Trkola A, Kuster H, Rusert P, et al. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. Nat Med 2005, 11:615-22

Walker LM, Phogat SK, Chan-Hui PY, et al. Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target. Science 2009, 326:285-9.

West AP Jr, Scharf L, Scheid JF, Klein F, Bjorkman PJ, Nussenzweig MC. Structural insights on the role of antibodies in HIV-1 vaccine and therapy. Cell 2014, 156:633-48.

Wibmer CK, Moore PL, Morris L. HIV broadly neutralizing antibody targets. Curr Opin HIV AIDS 2015;10:135–143.

Wu X, Yang ZY, Li Y, et al. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. Science 2010;329:856–861.

Xu L, Pegu A, Rao E, et al. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. Science 2017, 358: 85-90.

Zacharopoulou P, Nogueira L, Oliveira T, et al. Mutational landscape of 10-1074 and 3BNC117 sensitivity in a UK population with PHI. Abstract 505, CROI 2022.

Zhang Y, Chapman JH, Ulcay A, Sutton RE. Neutralization Synergy between HIV-1 Attachment Inhibitor Fostemsavir and Anti-CD4 Binding Site Broadly Neutralizing Antibodies against HIV. J Virol 2019, 93.

Zhou P, Wang H, Fang M. Broadly resistant HIV-1 against CD4-binding site neutralizing antibodies. PLoS Pathog. 2019, Jun 13;15(6):e1007819

Maturations-Inhibitoren und andere Wirkmechanismen

Maturations-Inhibitoren („Reifungshemmer", MIs) hemmen die HIV-Replikation in einer späten Phase, nämlich bei der Knospung neuer Virionen. Wie bei den INSTIs konnte erstmals 2005 *in vivo* eine antivirale Wirkung gezeigt werden. MIs sind damit zweifellos eine interessante neue Substanzklasse. Mit der Entwicklung von Bevirimat, der Pioniersubstanz, sind einige Probleme offenkundig geworden, die wohl jedoch überwindbar sind (Review: Reguireo-Ren 2019).

Bevirimat (MPC 4326, früher auch **PA-457)** ist ein Derivat der Betulinsäure, die aus Birkenrinde isolierbar ist. Es hemmt die Knospung bzw. Reifung neuer Virionen (Li 2003), genauer gesagt die Umwandlung des Kapsid-Precursor-Proteins p25 in das reife Kapsid-Protein p24, wodurch nicht-infektiöse Viren entstehen. Die lange Halbwertszeit erlaubt die einmal tägliche orale Gabe (Smith 2007). Bislang wurde Bevirimat, das inzwischen bei über 650 Menschen getestet wurde, gut vertragen. In einer ersten placebokontrollierten IIa-Studie (Beatty 2005) sank die Viruslast unter 200 mg im Median nach 10 Tagen um 1,03 Logstufen. Allerdings waren bei einigen Probanden keinerlei Effekte auf die Viruslast nachweisbar, was wohl auf „natürliche" Polymorphismen im Gag-Gen zurückzuführen ist (Lu 2011). Ohne Polymorphismen lag der Effekt oberhalb einer Logstufe, mit Polymorphismen nur bei 0,2 log (Bloch 2009). Ohne Gag-Polymorphismen scheinen insgesamt nur etwa 50–70 % der PatientInnen zu sein. Auch PI-Resistenzen beeinflussen die Wirkung (Verheyen 2010, Fun 2011). Die Firma Myriad erklärte im Juni 2010 angesichts dieser Probleme, die Entwicklung nicht weiter zu verfolgen. MIs der zweiten Generation sollen nun das Problem der Gag-Polymorphismen überwinden (Urano 2019).

GSK-3532795 (früher **BMS-955176)** ist ein solcher MI der zweiten Generation, der in 2015 seine Wirksamkeit unter Beweis stellte. In einer Phase II-Studie sank die Viruslast nach 10 Tagen Monotherapie um bis zu 1,64 Logstufen, und zwar unabhängig von den meisten bekannten Gag-Polymorphismen und PI-Resistenzen. Nach dem Kauf der BMS-Pipeline entschied sich ViiV allerdings 2016, die Entwicklung zu beenden, vor allem wegen rascher Resistenzen (Morales-Ramirez 2018).

GSK-2838232 ist ein weiterer Zweitgenerations-MI. In einer Phase II-Studie erhielten 33 HIV-PatientInnen unterschiedliche Dosierungen, jeweils geboostert mit Cobicistat. Die maximale Viruslast nach 10 Tagen Monotherapie lag bei immerhin 1,7 Logstufen, es gab eine schöne Dosis-Wirkungs-Beziehung (DeJesus 2019).

Fipravirimat (**GSK-3640254**, **GSK254**) ist aktuell wohl der vielversprechendste Kandidat unter den MIs und der erste nach Bevirimat, der einen richtigen Namen bekommen hat. Seine Wirkung scheint weitgehend unabhängig von den Gag-Polymorphismen zu sein. In Phase II zeigte sich ein Abfall von bis zu 2 Logstufen und eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (Spinner 2022). Gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Resorption (Johnson 2022). Eine größere Phase II-Studie (Dynamic) in Kombination mit Dolutegravir ist seit Juni 2022 voll rekrutiert, Ergebnisse stehen noch aus.

Andere Wirkmechanismen

Obefazimod (**ABX464**) ist ebenfalls eine Substanz mit einem ganz neuen Wirkmechanismus: es hemmt die Aktivität von Rev – dieses Protein vermittelt u.a. den nukleären Export von ungespleisster viraler RNA in das Zytoplasma. In einer Pilotstudie in Thailand fiel die Viruslast bei oraler Gabe von 150 mg für 12 Tage immerhin bei 4/6 Patienten um mehr als eine halbe Logstufe – nicht viel, aber immerhin Proof of Concept. Die Substanz wurde bislang gut vertragen (Steens 2017). In einer weiteren kleinen, in Europa durchgeführten Studie ließ sich bei einigen Probanden die provirale DNA reduzieren (Rutsaert 2019). Die Firma scheint sich

aktuell allerdings eher auf andere Indikationsgebiete zu konzentrieren, darunter rheumatoide Arthritis und Colitis ulzerosa, wo es bereits schon in Phase III ist (Vermeire 2022).

Literatur zu Maturations-Inhibitoren und anderen Wirkstoffen

Beatty G, Jacobson J, Lalezari J, et al. Safety and Antiviral Activity of PA-457, the First-In-Class Maturation Inhibitor, in a 10-Day Monotherapy Study in HIV-1 Infected Patients. Abstract Abstract H-416D, 45th ICAAC 2005, Washington.

Bloch M, Bodsworth N, Fidler M, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of MPC-4326 (bevirimat dimeglumine) 200mg BID and 300mg BID monotherapy administered for 14 days in subjects with HIV-1 infection. Abstract H-1230, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

DeJesus E, Harward S, Jewell RC, et al. A Phase IIa Study Evaluating Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GSK2838232, a Novel, Second-generation Maturation Inhibitor, in Participants With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. Clin Infect Dis 2019 Nov 26.

Fun A, van Maarseveen NM, Pokorná J, et al. HIV-1 protease inhibitor mutations affect the development of HIV-1 resistance to the maturation inhibitor bevirimat. Retrovirology 2011, 8:70.

Johnson M, Pene Dumitrescu T, Joshi SR, et al. Relative Bioavailability and Food Effect of GSK3640254 Tablet and Capsule Formulations in Healthy Participants. Clin Pharmacol Drug Dev 2022, 11:632-639.

Lalezari J, Richmond G, Thompson M, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel 100 mg tablet formulation of MPC-4326 in subjects with HIV-1 infection. Abstract H-1309/42, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

Li F, Goila-Gaur R, Salzwedel K, et al. PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100:13555-60.

Lu W, Salzwedel K, Wang D, Chakravarty S, Freed EO, Wild CT, Li F.A Single Polymorphism in HIV-1 Subtype C SP1 is Sufficient to Confer Natural Resistance to the Maturation Inhibitor, Bevirimat. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]

Martin DE, Galbraith H, Schettler J, Ellis C, Doto J. Pharmacokinetic properties and tolerability of bevirimat and atazanavir in healthy volunteers: an open-label, parallel-group study. Clin Ther 2008, 30:1794-805.

Morales-Ramirez J, Bogner JR, Molina JM, et al. Safety, efficacy, and dose response of the maturation inhibitor GSK3532795 (formerly known as BMS-955176) plus tenofovir/emtricitabine once daily in treatment-naive HIV-1-infected adults: Week 24 primary analysis from a randomized Phase IIb trial. PLoS One 2018, 13:e0205368.

Regueiro-Ren A, Dicker IB, Hanumegowda U, Meanwell NA. Second Generation Inhibitors of HIV-1 Maturation. ACS Med Chem Lett 2019, 10:287-294.

Regueiro-Ren A, Sit SY, Chen Y, et al. The Discovery of GSK3640254, a Next-Generation Inhibitor of HIV-1 Maturation. J Med Chem 2022, 65:11927-11948.

Rutsaert S, Steens JM, Gineste P, et al. Safety, tolerability and impact on viral reservoirs of the addition to antiretroviral therapy of ABX464, an investigational antiviral drug, in individuals living with HIV-1: a Phase IIa randomised controlled study. J Virus Erad 2019, 5:10-22.

Smith PF, Ogundele A, Forrest A, et al. Phase I and II study of the safety, virologic effect, and PKs/pharmacodynamics of single-dose 3-o-(3′,3′-dimethylsuccinyl)betulinic acid (bevirimat) against HIV infection. Antim Ag Chemoth 2007;51:3574-81.

Spinner CD, Felizarta F, Rizzardini G, et al. Phase IIa Proof-of-Concept Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Next-Generation Maturation Inhibitor GSK3640254. Clin Infect Dis 2022, 75:786-794.

Steens JM, Scherrer D, Gineste P, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of a Novel HIV Antiviral, ABX464, in Treatment-Naive HIV-Infected Subjects in a Phase 2 Randomized, Controlled Study. Antimicrob Agents Chemother 2017 Jun 27;61(7).

Urano E, Timilsina U, Kaplan JA, et al. Resistance to Second-Generation HIV-1 Maturation Inhibitors. J Virol 2019, 93.

Verheyen J, Verhofstede C, Knops E, et al. High prevalence of bevirimat resistance mutations in protease inhibitor-resistant HIV isolates. AIDS 2010, 24:669-73.

Vermeire S, Sands BE, Tilg H, et al. ABX464 (obefazimod) for moderate-to-severe, active ulcerative colitis: a phase 2b, double-blind, randomised, placebo-controlled induction trial and 48 week, open-label extension. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022, S2468-1253(22)00233-3.

Immunmodulatorische Therapien

Neben antiretroviralen Therapien werden auch immunomodulatorische Therapiestrategien erprobt. Obwohl sie immer wieder als Alternative bzw. Ergänzung diskutiert werden: den Beweis eines klaren klinischen Benefits sind bislang noch alle Therapien schuldig geblieben. Einige Ansätze sollen dennoch im Folgenden in alphabetischer Reihenfolge kurz angerissen werden.

Checkpoint-Inhibitoren – um überschießende T-Zell-Reaktionen zu verhindern, tragen viele Zellen, darunter auch Tumorzellen, T-Zell-inhibierende Rezeptoren wie zum Beispiel PD-1 (programmed cell death receptor 1). Gegen diese Rezeptoren und ihre Liganden richten sich Antikörper-basierte Therapeutika, die als Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren (CPIs) bekannt sind. Sie sind derzeit in der Onkologie wohl eine der spannendsten Wirkstoffklasse überhaupt, könnten aber auch in der HIV-Therapie eine Rolle spielen, da sich über diese Checkpoints möglicherweise auch latent infizierte Zellen erreichen lassen (Reviews: Gubser 2022). Wegen der immunmodulatorischen Eigenschaften der CPIs waren Menschen mit HIV lange von Studien ausgeschlossen wurden. Dies ändert sich nun. In einer ersten Pilotstudie mit dem Anti-PD-L1 Antikörper BMS-936559 waren die beobachteten immunologischen Resultate allerdings eher moderat (Gay 2017). Auch eine weitere Studie an immerhin 32 HIV-PatientInnen mit verschiedenen Krebsarten, die mit den bereits zugelassenen CPIs Nivolumab, Pembrolizumab und Cemiplimab behandelt wurden, zeigte nur sehr begrenzte Effekte auf das Reservoir (Baron 2022). Die Datenlage ist derzeit noch immer sehr begrenzt, und es zeichnet sich ab, dass Kombinationen notwendig sein dürften (Gubser 2022).

Cyclosporin A (Sandimmun®), sonst zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungen verwendet, könnte das Immunsystem inaktivieren und so die Replikationsmöglichkeiten von HIV reduzieren. In klinischen Studien funktionierte dies allerdings nicht, weder bei chronisch noch bei akut infizierten Personen (Markovitz 2010).

G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) ist u.a. zugelassen für andauernde Neutropenien bei fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verhinderung bakterieller Infektionen. In einer randomisierten Studie an 258 HIV-PatientInnen mit CD4-Zellen unter 200/µl sanken die Raten schwerer Neutropenien und bakterieller Infektionen (Kuritzkes 1998). Ein Effekt auf die HI-Viruslast war nicht erkennbar. Bei CMV-Retinitis wurde sogar ein Überlebensvorteil durch G-CSF gezeigt (Davidson 2002). Obwohl schwere Neutropenien durch ART selten geworden sind, kann G-CSF heute insbesondere bei Chemotherapie, Interferon oder anderen myelosuppressiven Medikamenten wie Valganciclovir sinnvoll sein.

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) gibt es als Molgramostim (Leucomax®) oder Sargramostim (Prokine®). In drei doppelblind randomisierten Studien zeigte sich ein leichter Abfall der HI-Viruslast (Angel 2000, Skowron 1999, Brites 2000), in einer Studie bei unkontrollierter Infektion allerdings ein leichter Anstieg (Jacobson 2003). Außerhalb klinischer Studien ist es nicht zu empfehlen – in Europa gibt es ohnehin keine Zulassung. Derzeit laufen einige Projekte mit Vakzinen, da GM-CSF Impfantworten verstärkt (Yu 2016).

Hydroxyurea (HU, Litalir®) ist ein altes Chemotherapeutikum, das zu einem intrazellulären Mangel an Deoxynukleosid-Triphosphaten führt. Nach dem Fall des ersten „Berlin-Patienten", der in der akuten Infektion neben Indinavir+DDI auch HU einnahm und später ohne ART ohne Plasmavirämie blieb (Lisziewicz 1999) kam HU vorübergehend in Mode – bis mehrere Studien außer Toxizität keine Effekte zeigten (Swindells 2005). Auch in einer Studie zur Primärinfektion ließ sich der Berlin-Patient nicht „reproduzieren" (Zala 2002).

Interferone haben einen antiretroviralen Effekt, er liegt unter pegyliertem Interferon bei etwa 0,5–1 Logstufen (Asmuth 2010). In einer Studie blieben von 20 Personen, die ihre ART absetzten, nach 12 Wochen mit pegyliertem Interferon immerhin noch 9 unter 400 Kopien/ml (Azzoni 2013). Angesichts ihrer Nebenwirkungen sind Interferone heute freilich eher von akademischem Interesse. Möglicherweise helfen sie bei der Eradikation latenter Reservoire (Review: Bourke 2017).

Interleukin-2 (IL-2, Aldesleukin, Proleukin®) ist ein Zytokin, das die Proliferation und Zytokinproduktion von T-, B- und NK-Zellen anregt. Dies hat dauerhafte CD4- und CD8-Zellanstiege zur Folge. In randomisierten Studien wie ESPRIT und SILCAAT zeigte sich kein klinischer Vorteil (Abrams 2009). Trotz besserer CD4-Zellen gab es nicht weniger opportunistische Infektionen. Auch die Mortalität war nicht reduziert. Fazit: Die Effekte von IL-2 sind Laborkosmetik, mehr nicht.

Interleukin-7 spielt eine fundamentale Rolle in der T-Zell-Homöostase und beeinflusst die Bildung und Reifung von CD4-Zellen. In Phase II-Studien wurden mit verschiedenen subkutanen Dosen gute CD4-Zellanstiege beobachtet (Thiébaut 2016). Ob das einen klinischen Effekt hat, darf nach den Erfahrungen mit IL-2 bezweifelt werden. Dies gilt auch für **Interleukin-12** (Jacobson 2002), **-10** (Angel 2000) oder **-15** (Ahmad 2005).

Kortikosteroide wurden immer wieder diskutiert. Die Ergebnisse aus randomisierten Studien waren bislang nicht ermutigend (McComsey 2001, Wallis 2003). In einer Studie an 236 PatientInnen stand einer etwas erhöhten CD4-Zellzahl eine ca. dreifache Erhöhung der Virämie gegenüber (Kasang 2016).

Murabutide kann antiinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren induzieren und die antiviralen Effekte von Zytokinen wie IL-2 oder Interferon verstärken. Bei HIV ist es vor allem in Frankreich als Immunmodulator eingesetzt worden, allerdings mit mäßigem Effekt (Bahr 2003).

Mycophenol (Cellcept®) hemmt die Inosinmonophosphat (IMP)-Dehydrogenase und wird zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungen sowie bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Durch die Hemmung der Lymphozyten-Proliferation sollen Zielzellen reduziert und so die HIV-Replikation gehemmt werden. In randomisierten Studien war kein Effekt zu sehen (Sankatsing 2004, Kaur 2006).

Remune® als Prototyp einer therapeutischen Impfung erlitt schon vor Jahren Schiffbruch – dieser Impfstoff, der aus einem seiner Hüllproteine (gp120) beraubten Virus besteht und tatsächlich eine HIV-Immunantwort induzieren kann, scheint keine klinischen Vorteile zu bringen. Eine Studie an mehr als 2.500 PatientInnen wurde im Mai 1999 mangels Wirkung vorzeitig abgebrochen (Kahn 2000).

THC, Cannabinoide haben keinen Effekt auf das Immunsystem, wie eine randomisierte Studie ergab (Bredt 2002). Schaden verursachte THC, das über das Cytochrom p450-System abgebaut wird, allerdings auch nicht, was Viruslast und Plasmaspiegel betraf (Abrams 2003). Helfen könnte THC bei sensibler Polyneuropathie – eine kleine randomisierte Studie zeigte schmerzlindernde Effekte (Abrams 2007). Auch beim Wasting-Syndrom kann es sinnvoll sein, siehe *AIDS*-Kapitel.

Vitamine bringen nichts und können sogar schaden. In einer doppelblind randomisierten Studie in Afrika erhielten 3.418 PatientInnen parallel zum ART-Beginn eine hochdosierte Kombination aus Vitamin B-Komplex, Vitamin C und E oder Standarddosen. Die Studie wurde abgebrochen, weil sich weder ein Effekt auf klinische Ereignisse noch auf CD4-Zellen, Viruslast, BMI oder Hämoglobin gezeigt hatte. Zudem kam es unter hochdosierter Vitamingabe häufiger zu Leberwert-Erhöhungen (Isanaka 2012). Andere randomisierte Studien zeigten gewisse immunologische Vorteile (Baum 2013, Guwatudde 2015).

Literatur zu Immuntherapien

Abrams D, Lévy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. N Engl J Med 2009, 361:1548-59.

Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 2003; 139:258-66.

Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology 2007; 68:515-21.

Ahmad A, Ahmad R, Iannello A, et al. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination. Curr HIV Res 2005, 3:261-70.

Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. AIDS 2000, 14:387-95.

Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. AIDS 2000; 14:2503-8.

Asmuth DM, Murphy RL, Rosenkranz SL, et al. Safety, tolerability, and mechanisms of antiretroviral activity of pegylated interferon Alfa-2a in HIV-1-monoinfected participants: a phase II clinical trial. J Infect Dis 2010, 201:1686-96.

Azzoni L, Foulkes AS, Papasavvas E, et al. Pegylated Interferon alfa-2a monotherapy results in suppression of HIV type 1 replication and decreased cell-associated HIV DNA integration. J Infect Dis 2013, 207:213-22.

Bahr GM, De La Tribonniere X, et al. Clinical and immunological effects of a 6 week immunotherapy cycle with murabutide in HIV-1 patients with unsuccessful long-term antiretroviral treatment. J Antimicrob Chemother 2003, 51:1377-88.

Baron M, Soulié C, Lavolé A, et al. Impact of Anti PD-1 Immunotherapy on HIV Reservoir and Anti-Viral Immune Responses in People Living with HIV and Cancer. Cells. 2022, 11:1015.

Baum MK, Campa A, Lai S, et al. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naive, HIV-infected adults in Botswana: a randomized clinical trial. JAMA 2013, 310:2154-63.

Bourke NM, Napoletano S, Bannan C, et al. Control of HIV infection by IFN-α: implications for latency and a cure. Cell Mol Life Sci. 2017 Oct 7.

Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. J Clin Pharmacol 2002; 42:82S-89S.

Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. J Infect Dis 2000, 182: 1531-5.

Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284: 183-9.

Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related CMV retinitis. AIDS 2002, 16: 757-65.

Gay CL, Bosch RJ, Ritz J, et al. Clinical Trial of the Anti-PD-L1 Antibody BMS-936559 in HIV-1 Infected Participants on Suppressive Antiretroviral Therapy. J Infect Dis 2017, 215:1725-1733.

Gubser C, Chiu C, Lewin SR, et al. Immune checkpoint blockade in HIV. EBioMedicine 2022, 76:103840

Guwatudde D, Wang M, Ezeamama AE, et al. The effect of standard dose multivitamin supplementation on disease progression in HIV-infected adults initiating HAART: a randomized double blind placebo-controlled trial in Uganda. BMC Infect Dis 2015, 15:348.

Isanaka S, Mugusi F, Hawkins C, et al. Effect of high-dose vs standard-dose multivitamin supplementation at the initiation of HAART on HIV disease progression and mortality in Tanzania: a randomized controlled trial. JAMA 2012, 308:1535-44

Jacobson JM, Lederman MM, Spritzler J, et al. GM CSF induces modest increases in plasma HIV type 1 RNA levels and cd4+ lymphocyte counts in patients with uncontrolled HIV infection. J Infect Dis 2003; 188: 1804-14.

Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. AIDS 2002; 16:1147-54.

Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, et al. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284:2193-202.

Kasang C, Kalluvya S, Majinge C, et al. Effects of Prednisolone on Disease Progression in Antiretroviral-Untreated HIV Infection: A 2-Year Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. PLoS One 2016, 11:e0146678.

Kaur R, Bedimo R, Kvanli MB, et al. A placebo-controlled pilot study of intensification of antiretroviral therapy with mycophenolate mofetil. AIDS Res Ther 2006 May 26;3:16.

Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. AIDS 1998, 12:65-74.

Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. NEJM 1999, 340:1683-4.

Markowitz M, Vaida F, Hare CB, Boden D, et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 Infection. J Infect Dis 2010 Mar 17. [Epub ahead of print]

Marra A, Scognamiglio G, Peluso I, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma and HIV Infection. Open AIDS J 2017, 11:91-100.

McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. AIDS 2001;15:321-7.

Sankatsing SU, Jurriaans S, van Swieten P, et al. Highly active antiretroviral therapy with or without mycophenolate mofetil in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS 2004, 18:1925-31.

Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 1999, 180:1064-71.

Swindells S, Cohen CJ, Berger DS, et al. Abacavir, efavirenz, didanosine, with or without hydroxyurea, in HIV-infected adults failing initial nucleoside/protease inhibitor-containing regimens. BMC Infect Dis 2005, 5:23.

Thiébaut R, Jarne A, Routy JP, et al. Repeated Cycles of Recombinant Human Interleukin 7 in HIV-Infected Patients With Low CD4 T-Cell Reconstitution on Antiretroviral Therapy: Results of 2 Phase II Multicenter Studies. Clin Infect Dis 2016, 62:1178-85.

Wallis RS, Kalayjian R, Jacobson JM, et al. A Study of the immunology, virology, and safety of prednisone in hiv-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm-3. J AIDS 2003; 32: 281-6.

Yu TW, Chueh HY, Tsai CC. Novel GM-CSF-based vaccines: One small step in GM-CSF gene optimization, one giant leap for human vaccines. Hum Vaccin Immunother 2016, 12:3020-3028.

Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 368-73.

5.4. Therapieziele

Angesichts der lauter werdenden Diskussion um die Heilung der HIV-Infektion, die in den letzten Jahren durch einige interessante Fallberichte befeuert wurde (Vieles hat sich wieder relativiert), wird dieses Kapitel in zwei Teile unterteilt. Der erste Teil beschäftigt sich mit den Zielen einer dauerhaften antiretroviralen Therapie, der zweite dem Therapieziel Heilung und den Problemen auf dem Weg dorthin.

5.4.1. Ziele einer Dauertherapie

CHRISTIAN HOFFMANN

Mit den derzeitig verfügbaren antiretroviralen Therapien lässt sich das theoretisch wichtigste Therapieziel, nämlich die Heilung der HIV-Infektion (näher erläutert weiter unten zweiten Teil), bislang nicht erreichen. Es bleibt auch fraglich, ob sie für viele Menschen mit HIV überhaupt jemals erreichbar sein wird. Diese Realität akzeptieren heisst somit, dass eine ART lebenslang einzunehmen ist. Lebenslang bedeutet heute in der Regel mehrere Jahrzehnte, denn vieles spricht – bei ansonsten gesunder Lebensweise – zumindest in den Industrieländern inzwischen für eine annähernd normale Lebenserwartung von Menschen mit HIV, auch wenn zumindest in bestimmten Subpopulationen immer noch eine Differenz von einigen Jahren gegenüber der Allgemeinbevölkerung vorliegt (Marcus 2016, Wandeler 2016, Gueler 2017, Xia 2022). Wir müssen uns also unverändert auf eine Dauerbehandlung einrichten. Das wichtigste Ziel bleibt, das Leben von Menschen mit HIV bei möglichst guter Gesundheit und hoher Lebensqualität langfristig zu verlängern.
In der täglichen Sichtung von CD4-Zellen und Viruslasten wird dieses Ziel beizeiten aus den Augen verloren. Man sollte sich immer wieder bewusst machen, was eigentlich erreicht werden soll. Die Frage nach dem Befinden ist mindestens so wichtig wie die Werte. Auch PatientInnen ist mitunter der Blick auf das Wesentliche versperrt. Der Arztfrage „Wie geht es Ihnen?“ wird dann, mit Blick auf die neueste CD4-Zellzahl in der Kurve, entgegnet: „Das frage ich Sie!“. Die Bedeutung der CD4-Zellen bei behandelten PatientInnen ist gering. Eine Behandlung, die nur zum Ziel hat, die Laborwerte zu verbessern, und die dabei das körperliche und seelische Befinden der außer Acht lässt, ist keine gute. Menschen werden behandelt, nicht Viruslast oder CD4-Zellen.

Therapieerfolg und Therapieversagen

Erfolg und Versagen einer Therapie werden nach virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien beurteilt. Obwohl diese miteinander assoziiert sind, sollte man sie auseinanderhalten. Am frühesten erkennbar ist meist der *virologische* Therapieerfolg bzw. das virologische Therapieversagen. Damit sind meist Abfall bzw. fehlender Abfall oder gar der Anstieg der Viruslast gemeint. Ihm folgt mit oft leichter zeitlicher Verzögerung der *immunologische* Therapieerfolg, gemessen an den CD4-Zellen, oder auch das immunologische Therapieversagen. Das *klinische* Therapieversagen wird, wenn überhaupt, meist erst viel später sichtbar – erst werden die Werte schlecht, dann der Mensch. Der klinische Therapieerfolg ist bei fehlenden Symptomen und Beschwerden oft überhaupt nicht spürbar: was alles verhindert wurde, bleibt unbemerkt. Das Risiko opportunistischer Infektionen unter ART hat sich schon nach drei Monaten in etwa halbiert (Ledergerber 1999).

Virologischer Therapieerfolg und -versagen

Als virologischer Therapieerfolg gilt gemeinhin eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Dem liegt die schon früh gemachte Erfahrung zugrunde,

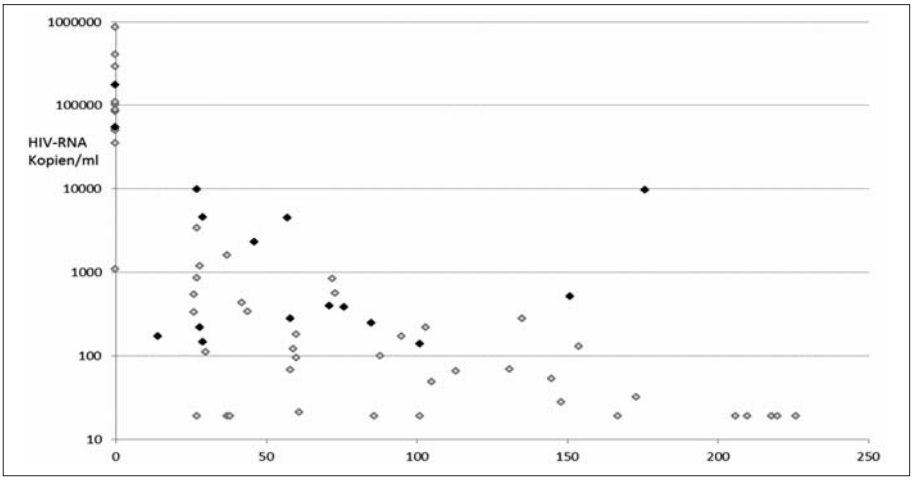


Abbildung 4.1: Viruslast-Werte in den ersten 250 Tagen unter ART. Grau: Werte stammen von 10 Patienten, die eine dauerhafte Virussuppression erreichten. Schwarz: 3 Patienten, in denen es unter Primärtherapie zur Resistenzentwicklung kam.

dass eine Therapie umso dauerhafter wirkt, je schneller und vor allem je tiefer die Viruslast abfällt (Raboud 1998, Powderly 1999). Die Viruslast sinkt unter Therapie biphasisch. Einem anfänglich sehr schnellen Abfall in den ersten Wochen folgt eine längere Phase, in der die Plasmavirämie nur allmählich abnimmt. Ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze sollte je nach Therapie (siehe unten) nach etwa 2–4 Monaten erreicht werden. Bei anfangs sehr hoher Viruslast kann dies noch länger dauern. Eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze nach 6 Monaten ist hingegen fast immer als Versagen zu werten. Das gleiche gilt für eine wieder ansteigende Viruslast, bei der – nach einer kurzfristigen Kontrolle – überlegt werden sollte, was an der Therapie (Resorption, Resistenzen, Compliance?) verbessert werden kann.

Das virologische Therapieversagen kann früh erkennbar sein. Eine erste Kontrolle nach vier Wochen ist daher nicht nur aus psychologischen Gründen („die Viren gehen schön runter") sinnvoll; sie liefert auch Hinweise für den weiteren Erfolg. Liegt die Viruslast nach vier Wochen nicht wenigstens unter 5.000 Kopien/ml, wird ein späteres Versagen wahrscheinlich (Maggiolo 2000). Der prädiktive Wert einer einzelnen absoluten Messung gerade am Anfang bleibt freilich begrenzt (Brima 2017), wie auch die folgende Abbildung verdeutlicht, in der Fälle mit und ohne Resistenzentwicklung verglichen werden.

Letztlich ist die verwendete ART entscheidend: So sinkt die Viruslast unter INSTI-basierten Regimen deutlich schneller als unter anderen (Murray 2007, Cardozo 2017). In GS-1490, in der Bictegravir und Dolutegravir, jeweils mit TAF+FTC kombiniert, miteinander verglichen wurden, waren zu Woche 4 bereits über 75 % unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml (Sax 2017). In DRIVE-Forward, einem Vergleich von Doravirin und Darunavir/r, waren es zu diesem Zeitpunkt gerade einmal 20 %. Trotzdem erreichten auch in dieser Studie letztlich über 80 % eine Viruslast unter der Nachweisgrenze, zu Woche 16 waren es ca. 75 % (Molina 2018).

Diese Beobachtung hat weniger mit der Potenz als vielmehr mit der Wirkweise der INSTIs zu tun. Sie impliziert auch, dass man bei INSTI-basierten Therapien, unter denen die Viruslast nicht spätestens nach zwei Monaten unter 50 Kopien/ml ist, misstrauischer sein muss als bei NNRTI- oder PI-Regimen.

Knapp über der Nachweisgrenze: Low Level Viremia

Die Grenze von 20 oder 50 Kopien/ml als Erfolgskriterium ist willkürlich. Bedingt wird sie allein durch die verfügbaren Methoden zur Viruslastbestimmung. Ob also letztlich 60 Kopien/ml tatsächlich als ein geringerer Therapieerfolg als 30 Kopien/ml zu werten sind, ist nicht eindeutig bewiesen. Eine persistierend niedrige Viruslast („low level viremia", LLV) von 20–50 Kopien/ml scheint zumindest mittelfristig (über ein Jahr) kein erhöhtes Risiko für ein virologisches Therapieversagen zu bedeuten (Charpentier 2012). Andere Studien fanden dagegen auch bei derart niedrigen Werten schon eine Assoziation zwischen Höhe der Viruslast und einem späteren virologischen Versagen (Maggiolo 2012, Pugliese 2013, Elvstam 2022).

In einer anderen Studie galt eine LLV erst ab 200 Kopien/ml als prädiktiv für späteres virologisches Versagen (Navarro 2016). Auch in der Schweizer Kohorte war dies eine wichtige Grenze: Bei mindestens dreimal 21–400 Kopien/ml stieg das Risiko für virologisches Versagen etwa ab 200 Kopien/ml an, es lag in diesen Fällen innerhalb eines Jahres bei 12 % (Boillat-Blanco 2015). In einer schwedischen Studie war eine LLV zwischen 200–999 über einen Zeitraum von 4,5 Jahren mit einem dreifach erhöhten Risiko für Therapieversagen assoziiert, eine LLV von 51–199 Kopien/ml jedoch nicht (Elvstam 2017).

Bei niedrigen Werten sind immer auch Messunsicherheiten zu berücksichtigen, ebenso methodische Probleme (Mortier 2017). Eine nur einmalig auf geringe Werte angestiegene Viruslast („Blip") hat häufig keine Relevanz (siehe unten) und sollte von LLV unterschieden werden. Einige Studien deuten allerdings an, dass im Falle von LLV durchaus schon Resistenzen nachweisbar sein können (Elvstam 2022). Auch Replikation und damit die Bildung neuer Resistenzen können selbst bei solch niedrigen Virusmengen weiter stattfinden (Gunthard 1998, Nettles 2004, Taiwo 2012). Es gibt aber auch Studien, die dies bezweifeln (Vancoillie 2017). Ob Immunaktivierung und inflammatorische Parameter bei LLV erhöht ist, wird ebenfalls unterschiedlich beurteilt. Mindestens zwei Studien fanden keinen ungünstigen Effekt durch LLV (Eastburn 2011, Taiwo 2012), eine andere aber schon (Reus 2013).

Zusammenfassend kann man bei LLV konstatieren: Je niedriger, umso weniger relevant ist sie; eine wichtige Grenze sind wahrscheinlich etwa 200 Kopien/ml. Während eine niedrige LLV eher keinen Handlungsbedarf impliziert, sollte bei höheren Werten nach Gründen für ein virologisches Therapieversagen gesucht werden. Die wichtigsten Risikofaktoren sind die antiretrovirale Vorbehandlung (bestehende Resistenzen) und eine schlechte Adhärenz bzw. suboptimale Wirkspiegel der Medikamente. Bei einer Viruslast über 200 Kopien/ml ist ein Resistenztest oft möglich, eine Spiegelmessung des PIs, INSTIs oder NNRTIs geht immer – am besten unangekündigt. Eine LLV sollte auf jeden Fall Anlass sein, mit den PatientInnen über mögliche Probleme mit der ART zu sprechen. Man macht nichts falsch, wieder einmal den aktuellen Therapieplan durchzugehen. Werden die Medikamente regelmäßig genommen oder wird mitunter eine Ration ausgelassen? Werden die Einnahmemodalitäten (nüchtern oder zum Essen) ausreichend beachtet? Welche Therapien (PPIs?) werden zusätzlich eingenommen, von denen man bisher nichts wusste? All dies sollte bedacht werden, bevor eine Therapie umgestellt wird.

Die gute Nachricht einstweilen: Morbidität und Mortalität lassen sich auch dann signifikant senken, wenn der virologische Therapieerfolg nicht vollständig ist, die Viruslast also nicht unter die Nachweisgrenze reduziert wird (Grabar 2000, Deeks 2002). Viele PatientInnen bleiben auch immunologisch trotz insuffizienter Virussuppression relativ lange stabil. In einer Kohortenstudie fielen die CD4-Zellen nicht ab, so lange die Viruslast unter 10.000 Kopien/ml oder wenigstens 1,5 Logstufen unter dem individuellen Setpoint blieben (Lederberger 2004).

Allerdings: Durch neue Substanzen und Wirkstoffklassen ist heute mehr möglich geworden als noch vor einigen Jahren. Auch bei intensiv vorbehandelten PatientInnen sollte versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Dabei sind unter 50 Kopien/ml wünschenswert, unter 200 Kopien/ml das Minimalziel.

Blips – Vorbote virologischen Versagens?

Blips sollten von LLV abgegrenzt werden. Unter Blips sind nicht kontinuierliche, sondern nur vorübergehende, fast immer in niedrigen Bereichen liegende Anstiege der Viruslast zu verstehen – sofern jeweils vorher und danach die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml lag. Man braucht also mindestens drei Messungen der Viruslast, um einen Blip als solchen identifizieren zu können. Blips sind ein häufiges Phänomen unter ART und in bis zu 20–40 % der Fälle zu beobachten (Sungkanuparph 2005). Je häufiger man schaut, desto eher wird man fündig. Biologische bzw. statistische Zufälle sind durchaus möglich, zumindest bis 200 Kopien/ml (Nettles 2005). Eine weitere Möglichkeit sind wie bei der LLV auch Messprobleme bei Proben, die zu lange unbearbeitet bleiben. Alle Proben sollten rasch zentrifugiert werden – andernfalls werden schnell zu hohe Werte gemessen (Portman 2012).

Dennoch herrscht bei Blips oft Verunsicherung: kündigt sich hier nicht doch ein Therapieversagen an? Die Datenlage ist nicht eindeutig. Während frühere Studien nahelegen, dass dies mittelfristig nicht der Fall ist (Sungkanuparph 2005, Dijkstra 2022), war das Risiko virologischen Versagens in einer neueren europäischen Kohorte mit Blips zwar niedriger als bei LLV, aber insgesamt doch um etwa 1,7 (95 % Konfidenzintervall 1,3-2,2) erhöht, verglichen mit konstanter Virussuppression (Elvstam 2022). Über die Ursachen der Blips wenig bekannt. Wahrscheinlich spielen viele Dinge eine Rolle.

Ob zum Beispiel ein Zusammenhang mit der Adhärenz besteht, ist nicht ganz klar. Einige Studien fanden keine Assoziation zwischen Adhärenz und Blip-Häufigkeit (Di Mascio 2003, Miller 2004), andere dagegen sehr wohl (Podsadecki 2007). Möglicherweise spielen auch immunologische Mechanismen eine Rolle. Je früher im Verlauf der Infektion behandelt wird bzw. je höher die CD4-Zellen zu Therapiebeginn sind, desto seltener scheinen Blips aufzutreten (Di Mascio 2003+2004, Sungkanuparph 2005). In unserer eigenen Studie zeigten von 853 erfolgreich langzeitbehandelten PatientInnen mit mindestens 5 Jahren ART-Erfahrung immerhin 41 % mindestens einen Blip in den letzten Jahren (Erdbeer 2014). Die Höhe des Blips blieb bei den meisten (68 %) mit 51–200 Kopien/ml relativ niedrig. Es zeigte sich aber eine klare Beziehung zur Baseline-Viruslast, auch nach vielen Jahren ART. Lag die Baseline-Viruslast vor ART bei über 100.000 Kopien/ml, fanden sich Blips in 47 %, bei unter 50.000 Kopien/ml waren es lediglich 24 % – ein klarer Hinweis darauf, dass Blips keineswegs immer Zufall sind, sondern vielmehr auch die individuelle immunologische Situation reflektieren.

Gibt es einen Zusammenhang mit bestimmten antiretroviralen Kombinationen? In einer großen Kohorte (Sungkanuparph 2005) lag die Häufigkeit der Blips unter NNRTIs bei 34 %, unter PIs bei 33 %, und auch die Höhe der Blips war gleich (im Median 140 bzw. 144 Kopien/ml). In beiden Gruppen lag das Risiko eines virologischen Versagens bei ca. 8 % nach 2 Jahren. Eine wichtige Erkenntnis war, dass die Blips auch unter NNRTIs das Risiko nicht erhöhten, was angesichts der schnellen Resistenzentwicklung unter NNRTIs theoretisch befürchtet worden war. Die Ergebnisse wurden inzwischen bestätigt (Martinez 2005). Neuere Studien weisen darauf hin, dass Blips unter INSTIs seltener sind als unter anderen Kombinationen (Dijkstra 2022).

Zu beachten sind schließlich auch andere Faktoren, die für intermittierende Virämien verantwortlich sein können. So könnte eine durch andere Infektionen induzierte Immunaktivierung das Risiko von Blips erhöhen, einfach durch Freisetzung von Viren aus den latent infizierten Reservoiren (Jones 2007). In einer großen retrospektiven Analyse waren in 26 % interkurrierende Infekte die Ursache für transiente Virämien (Easterbrook 2002). So können während einer Lues die Viruslast deutlich ansteigen und die CD4-Zellen abfallen (Buchacz 2004). Auch während Impfungen kann die Viruslast vorübergehend ansteigen (Kolber 2002).
Fazit: Nach dem jetzigen Stand sollte eine ART auch bei wiederholten Blips nicht geändert werden. Bei hohen Blips (>200–500 Kopien/ml) ist jedoch Vorsicht geboten, sie sollten wie LLV behandelt werden (siehe oben).

Wie lange hält der virologische Therapieerfolg an?

Das Gerücht, jede Therapie hielte nur einige Jahre und verlöre irgendwann die Wirksamkeit, ist immer noch gelegentlich zu hören. Es stammt aus den Anfangszeiten von „HAART". Damals entwickelten sich bei vielen PatientInnen früher oder später virale Resistenzen, vor allem aufgrund inadäquater Therapien. Damals war die Wirkdauer der ART tatsächlich oft begrenzt. Die Optionen waren ebenfalls limitiert, oft reichte eine einzige Punktmutation, um die ganze Kombination auszuhebeln. In der heutigen Zeit ist das anders. Das Risiko eines Therapieversagens ist viel geringer geworden. Mehr noch: Das Risiko für ein virologisches Versagen nimmt mit der Zeit signifikant ab. Dies wird auch von Kohortenstudien bestätigt, in denen virologisches Therapieversagen aufgrund von Resistenzen in den letzten Jahren deutlich seltener geworden ist.
Von Resistenzen, gerade von multiplen, sind mittlerweile fast ausschließlich Personen betroffen, die bereits in den 90er Jahren antiretroviral behandelt worden sind. Dies mag die Schweizer Kohorte verdeutlichen, in der 11.084 PatientInnen beobachtet wurden. Zwar fand sich bei insgesamt fast 29 % mindestens eine Resistenz – entscheidend war jedoch der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Von Personen mit einer Dreiklassen-Resistenz (n=471) hatten nur 1,7 % nach 2006 die ART begonnen, bei einer Zweiklassen-Resistenz (n=1198) waren es gerade einmal 5,0 %. Von den 14 Personen mit einer Vierklassen-Resistenz hatte kein einziger seine ART nach 2006 begonnen (Scherrer 2016).
Die antiretrovirale Therapie wird immer besser, und auch die BehandlerInnen lernen dazu. In der deutschen ClinSurv-Kohorte (n >24.000) stieg der virologische Therapieerfolg (<50 Kopien/ml) bei therapienaiven Personen von 56,4 % in 1999 auf 94,1 % in 2014 (Schmidt 2017). Die allermeisten Menschen mit HIV haben also heute konstant eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Das ausgerufene „90-90-90" Ziel von UNAIDS bedeutet, dass mindestens 90 % aller Menschen mit HIV diagnostiziert sein sollten. Von diesen sollten mindestens 90 % antiretroviral therapiert werden, bei wiederum 90 % soll die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegen. Laut RKI lagen die drei Raten in 2021 mittlerweile bei 90 %, 97 % und 96 % (RKI 2021). UNAIDS hat nunmehr für das Jahr 2025 weltweit das Ziel „95-95-95" ausgerufen. In einer eigenen Auswertung von über 200 PatientInnen mit Multiresistenzen (mindestens Dreiklassen-Resistenz) lag die Rate immerhin noch bei 90 %. Dauerhaftes virologisches Therapieversagen ist also mittlerweile nur noch sehr selten auf Resistenzen zurückzuführen: mangelnde Adhärenz dürfte die Hauptursache für fehlende virologische Kontrolle sein. Es gibt überdies viele Stimmen, die die Einführung einer vierten „90" oder „95" – fordern – 90 % oder 95 % aller Menschen mit HIV sollen eine gute Lebensqualität haben (Popping 2021).
Insgesamt zeigen die Daten und Erfahrungen eindeutig, dass die Viruslast bei vielen Menschen mit HIV auch für Jahrzehnte unter der Nachweisgrenze bleiben kann –

immer vorausgesetzt, dass die Therapie nicht unterbrochen werden muss. Resistenzen sind also keineswegs unvermeidbar.

Immunologischer Therapieerfolg und -versagen

Unter dem immunologischen Therapieerfolg wird ein Anstieg der CD4-Zellen verstanden. Er ist jedoch nicht genauer definiert; ein systematischer Review fand in 20 Studien zu dem Thema 14 verschiedene Definitionen (Kelly 2016). Je nach Studie werden Anstiege *um* 50, 100 oder 200 CD4-Zellen/µl oder Anstiege *auf* über 200, 500 oder 750 CD4-Zellen/µl als Erfolg gewertet. Als Versagen wird meist ein fehlender Anstieg oder ein Absinken der CD4-Zellen bezeichnet.

Individuell ist der immunologische Therapieerfolg unter ART schwer vorauszusagen. Er kann extrem variieren. Wie auch der Abfall der Viruslast verläuft der Anstieg der CD4-Zellen biphasisch. Nach einem ersten, oft raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten verlangsamt sich die Geschwindigkeit merklich. In EuroSIDA wurden im ersten Jahr etwa 100 CD4-Zellen/µl gewonnen, danach nur noch etwa 50/µl jährlich (Mocroft 2007). Von der COHERE-Gruppe wurden Referenzkurven für den CD4-Anstieg aus fast 30.000 PatientInnen veröffentlicht. Im Median steigen die CD4-Zellen um 133/µl in den ersten 6 Monaten an (stark abhängig von der initialen CD4-Zellzahl), in den 6 Monaten danach noch um 38 CD4-Zellen/µl (Bouteloup 2017).

Der entscheidende Faktor für die Immunrekonstitution sind die CD4-Zellen vor Therapiebeginn (Bouteloup 2017). Je niedriger die CD4-Zellen waren, umso unwahrscheinlicher wird eine Normalisierung. In der Schweizer Kohorte erreichten von 2235 Personen, die 1996–97 eine ART begannen, nur 39 % CD4-Zellen über 500/µl (Kaufmann 2003). Die negativen Auswirkungen eines späten ART-Beginns bleiben oft lange sichtbar. So war bei etwa 25 % der Personen, die mit niedrigen CD4-Zellen eine ART begannen, auch trotz guter Virussuppression sogar nach 7-10 Jahren noch immer keine Normalisierung auf 500 CD4-Zellen/µl zu beobachten (Kelley 2009, Lok 2010). Ob sich das Immunsystem auch nach längerer Virussuppression kontinuierlich weiter restauriert oder ob nach drei bis sieben Jahren ein Plateau erreicht ist, wird kontrovers diskutiert (Smith 2004, Mocroft 2007, Lok 2010). Nach unserer Erfahrung gibt es beides: Menschen, deren CD4-Zellen auch nach fünf oder sechs Jahren noch immer langsam steigen, aber eben auch solche, deren CD4-Zellen schon nach relativ kurzer Zeit auf einem Niveau stagnieren.

Der immunologische Therapieerfolg ist nicht zwingend an eine maximale Virussuppression gebunden. Auch bei partieller Suppression können sich die CD4-Zellen erholen (Kaufmann 1998, Ledergerber 2004). Entscheidend scheint zu sein, dass die Viruslast niedriger bleibt als vor Therapie (Deeks 2002, Ledergerber 2004). Angesichts der vielen Faktoren, die die Regenerationskapazität des Immunsystems beeinflussen können (s. unten), ist es meist nicht sinnvoll, die CD4-Zellen als entscheidendes Erfolgskriterium heranzuziehen. Der virologische Erfolg ist dafür besser geeignet. Sofern sich die CD4-Zellen einmal normalisiert haben, ist ein signifikanter Abfall selten, so lange die Viruslast unter der Nachweisgrenze bleibt (Phillips 2002). Die Wahrscheinlichkeit, dass die CD4-Zellzahl über dem relevanten Grenzwert von 200/µl bleibt, liegt bei PatientInnen, die einmal 300/µl erreicht haben und fortan ihre Viruslast unter 200 Kopien/ml supprimieren, bei über 99 % über einen Zeitraum von vier Jahren (Gale 2013). Der immunologische Therapieerfolg muss also bei gutem Immunstatus nicht ständig überprüft werden. In den USA ist die dreimonatliche Messung der CD4-Zellen bei erfolgreich Behandelten nicht mehr obligat.

Diskordantes Ansprechen

Ein diskordantes Ansprechen liegt vor, wenn die Therapieziele – immunologisch und virologisch – nicht erreicht werden (Tabelle 4.1). So kann die Therapie virologisch erfolgreich sein, ohne immunologisch Effekte zu zeigen; trotz nicht nachweisbarer Viruslast dümpeln die CD4-Zellen herum (Grabar 2000, Moore 2005, Tan 2007). Umgekehrt kann eine ART erhebliche CD4-Zellanstiege bewirken, obwohl die Viruslast nachweisbar bleibt. Auch trotz der immer besseren Therapien liegt auch heute noch etwa bei einem Viertel aller therapienaiven PatientInnen ein diskordantes Ansprechen vor. Vor allem bei den Menschen, bei denen die Therapie nur virologisch erfolgreich ist, nicht aber immunologisch, besteht oft Unklarheit darüber, wie weiter vorgegangen werden soll.

Tabelle 4.1: Therapieerfolg in Kohortenstudien

Erfolg der ART	Grabar 2000 n = 2236	Moore 2005 n = 1527	Tan 2008 n = 404
Virologisch und immunologisch	48 %	56 %	71 %
Diskordant: Nur immunologisch	19 %	12 %	16 %
Diskordant: Nur virologisch	17 %	15 %	9 %
Kein Therapieerfolg	16 %	17 %	5 %

Immunologischer Erfolg: CD4-Zellanstieg >50/µl nach 6 Monaten (Grabar 2000) bzw mindestens einmal im Follow Up (Moore 2005, Tan 2007).
Virologischer Erfolg: Viruslast <1.000 (Grabar 2000) bzw. <500 (Moore 2005) bzw. <50 Kopien/ml (Tan 2008)

Die Mortalität scheint bei diesen PatientInnen insgesamt etwas erhöht zu sein, was aber wohl nicht nur durch AIDS-Erkrankungen bedingt ist (Gilson 2010, Kelly 2016). In einer Untersuchung von 835 PatientInnen, die auch nach drei Jahren trotz Virussuppression keine 200 CD4-Zellen erreicht hatten, war dies mit einer 2,6-fach erhöhten Mortalität assoziiert (Engsig 2014). Eine andere Studie fand nur in den ersten 6 Monaten ein erhöhtes AIDS-Risiko bei schlechtem immunologischem Ansprechen (Zoufaly 2011).
Verschiedene CD4-Zell-Verläufe über die Zeit zeigt die folgende Abbildung auf der nächsten Seite. Die Risikofaktoren für einen mangelnden immunologischen Therapieerfolg sind meist nicht zu beeinflussen und obendrein heterogen (Review: Aiuti 2006). Niedrige CD4-Zellen, aber auch eine niedrige Viruslast vor Therapiebeginn sind nur zwei Faktoren (Kaufmann 2005, Moore 2005, Kelly 2009). Auch das Alter spielt eine Rolle: bei älteren PatientInnen ist der immunologische Erfolg oft mäßig. Mit zunehmendem Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ab, was wahrscheinlich an der Thymusdegeneration liegt (Lederman 2000, Grabar 2004, Engsig 2016). Mehrere Studien zeigten, dass der immunologische Erfolg umso häufiger ausbleibt, je älter die PatientInnen sind und je kleiner der Thymus im CT ist (Goetz 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001). Regulatorische T-Zellen scheinen auch eine Rolle zu spielen (Saison 2014).
Andere Ursachen können immun- oder myelosuppressive Begleittherapien sein. Wir haben Menschen gesehen, die jahrelang trotz supprimierter Viruslast unterhalb 50 CD4-Zellen/µl blieben. In der Abbildung 2 dauerte es bei dem Patienten links oben im Bild etwa 15 Jahre, bis die CD4-Zellen erstmal 200/µl erreichten! Ein Plateau scheint hier interessanterweise noch immer nicht erreicht worden zu sein. Mitunter kann es Sinn machen, potentiell myelosuppressive Prophylaxen wie Cotrimoxazol abzusetzen. Auch Autoimmunkrankheiten (Morbus Crohn, Lupus erythematodes) oder eine Leberzirrhose können sich negativ auf den immunologischen Erfolg auswirken.

Zudem gibt es Hinweise, dass bestimmte antiretrovirale Medikamente ungünstig sind. So wurden bei Patientinnen, die auf TDF+DDI (plus Nevirapin) wechselten, signifikante CD4-Zell-Abfälle beobachtet (Negredo 2004), wohl aufgrund ungünstiger Wechselwirkungen zwischen DDI und Tenofovir. In zwei anderen Studien stiegen die CD4-Zellen unter ABC+3TC bzw. TDF+FTC deutlicher als unter AZT+3TC, und zwar trotz eines vergleichbaren virologischen Erfolgs (DeJesus 2004, Pozniak 2006). In der Schweizer Kohorte hatten Personen unter AZT-haltigen Regimen nach zwei Jahren etwa 60 CD4-Zellen weniger gewonnen als ohne AZT (Huttner 2007). AZT sollte ohnehin besser nicht mehr verwendet werden. Ob sonst, von AZT abgesehen, bei schlechtem immunologischen Erfolg eine Therapieumstellung Sinn macht, ist zweifelhaft. Zwischen NNRTIs und PIs bestehen keine Unterschiede im Ausmaß der Immunrekonstitution, ein Wechsel bleibt ohne Wirkung (Torti 2011).
Auch bei INSTIs ist Vorsicht geboten. Zwar gibt es Daten aus der großen RESPOND-Kohorte, dass unter INSTIs eine bessere Immunrekonstitution beobachtet wird (Neesgard 2020), zwar wird von Herstellern immer gerne ein besseres immunologisches Ansprechen mit der eigenen Substanz hervorgehoben (wenn es denn zu beobachten war). Und dennoch: ein eindeutiger Trend, zumindest einer, der die Therapieauswahl wirklich beeinflusst, hat sich bislang nicht gezeigt. Gerade bei Kohortenanalysen wie RESPOND ist große Vorsicht geboten, da hier zu viele Störgrößen nicht herausgerechnet werden können. PIs und NNRTIs werden bei anderen PatientInnen eingesetzt als INSTIs.

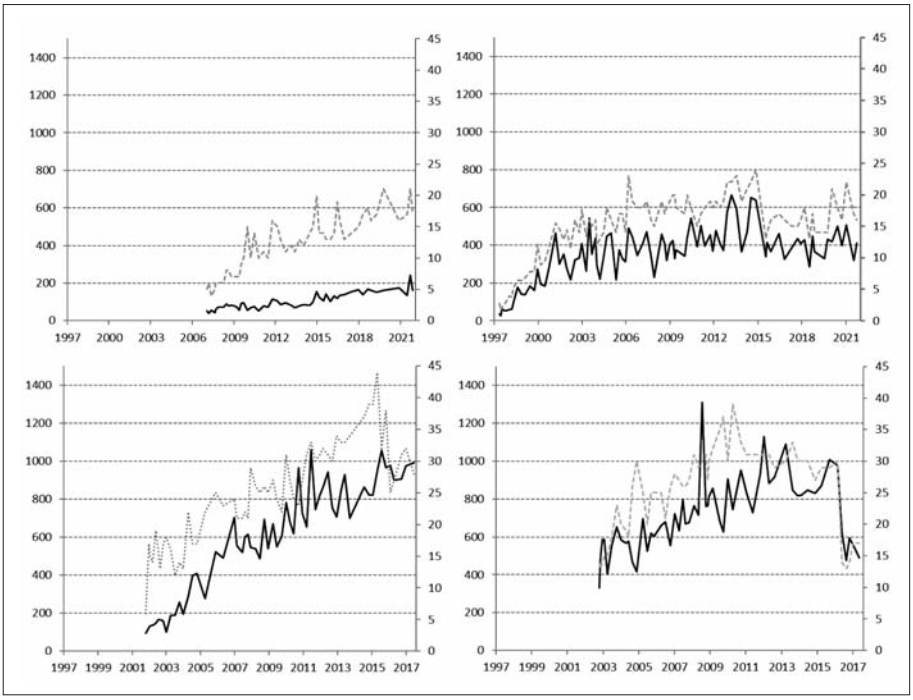


Abbildung 4.2: CD4-Zell-Verläufe bei vier Patienten mit dauerhafter Virussuppression unter ART. Absolute CD4-Zellen/µl (Primärachse links, dunkel), relative CD4-Zellen in % (Sekundärachse rechts, grau). Links oben schlechte (aber doch kontinuierliche?) Immunrekonstitution bei initial sehr schlechtem Immunstatus (diskordantes Ansprechen). Rechts oben mäßige Immunrekonstitution mit einem Plateau unter 500 CD4-Zellen bei anfangs ebenfalls sehr schlechtem Immunstatus. Unten jeweils zwei Patienten, bei denen es zu einer sehr guten Immunrekonstitution kam. Unten rechts allerdings zuletzt deutlicher CD4-Zellabfall während einer nur dreimonatigen Therapiepause.

Was ist mit anderen Substanzklassen? Frühe Beobachtungen von besonders guten CD4-Zellanstiegen unter Maraviroc führten zu diversen randomisierten Studien, die eine zusätzliche Gabe Maravirocs untersuchten: die Resultate waren durchweg ernüchternd. In ANRS 146 (OPTIMAL) ergab die zusätzliche Gabe von Maraviroc bei 409 Late Presentern mit AIDS oder niedrigen Helferzellen keinerlei immunologische, virologische oder klinische Vorteile (Lelievre 2017).

Fazit: Unter modernen ART-Regimen ist ein Wechsel aufgrund mangelnder Immunrekonstitution nicht sinnvoll. Auch Experimente mit zusätzlicher Immunstimulantien wie mit dem früher gerne verwendeten Johanniskraut oder auch Interleukin-2 (siehe oben im Abschnitt Immuntherapien) sollten vermieden werden. Es sind individuelle Faktoren, die die Immunrekonstitution beeinflussen. Es ist nicht die Therapie.

Praktische Hinweise im Umgang mit Viruslast und CD4-Zellen

- Die Viruslast ist der wichtigste Parameter zur Therapieüberwachung – ihn kann man direkt und damit am besten beeinflussen!
- Möglichst bei einer Messmethode (im gleichen Labor) bleiben – methodisch bedingte Schwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen!
- Nach einem Monat neuer bzw. umgestellter ART sollte der virologische Erfolg überprüft werden.
- Nach 3–4 Monaten (bei hoher Viruslast nach 6 Monaten) muss die Viruslast bei der Initialtherapie unter 50 Kopien/ml sein – wenn nicht, nach den Ursachen suchen!
- Unter INSTIs sinkt die Viruslast schneller als unter NNRTIs oder PIs
- Je weiter die Viruslast absinkt, desto länger währt der Erfolg.
- Geringfügige Viruslastanstiege (Blips oder LLV) bis 200 Kopien/ml haben meist keine Relevanz
- Werte darüber sollten kurzfristig (nach 4–6 Wochen) kontrolliert werden.
- Je höher das Lebensalter, desto wahrscheinlicher wird ein diskordantes Ansprechen (Viruslast gut supprimiert, CD4-Zellen ohne relevanten Anstieg).
- Im Gegensatz zur Viruslast ist der Anstieg der CD4-Zellen, also der immunologische Erfolg, kaum beeinflussbar – ein ART-Wechsel bei Ausbleiben der Immunrekonstitution bringt nichts.
- Bei guten Werten kann man die CD4-Zellen auch seltener messen – Je höher die CD4-Zellen sind, desto größer die Schwankungen (die oft falsch euphorisieren oder unnötig verunsichern).

Klinischer Therapieerfolg und -versagen

Fast immer wird der klinische Therapieerfolg anhand der Reduktion klinischer Endpunkte (AIDS-Erkrankungen, Tod) bewertet – obwohl man es eigentlich auch als klinischen Erfolg werten müsste, wenn es einem symptomatischen Menschen mit HIV, der bereits konstitutionelle Symptome hat, durch ART besser geht. Der klinische Therapieerfolg ist allerdings individuell oft nicht sichtbar. Wie soll man auch im Einzelfall nachweisen, was alles an Komplikationen verhindert werden konnte? Einem beschwerdefreien Menschen kann es kaum besser gehen. In diesem Fall ist die Argumentation für einen ART-Beginn mitunter schwierig, da dieser subjektiv die Lebensqualität erst einmal verschlechtern kann.
Der klinische Therapieerfolg ist abhängig vom virologischen und immunologischen Therapieerfolg – beides ist wichtig. Je schlechter der Immunstatus, umso wichtiger werden virologischer und immunologischer Erfolg, um den klinischen Erfolg zu

sichern. In der Schweizer Kohorte lag unter PatientInnen, die ihre Viruslast konstant unterhalb der Nachweisgrenze halten konnten, der Anteil derer, die an AIDS erkrankten oder verstarben, nach 30 Monaten bei 6,6 %. Demgegenüber betrug der Anteil 9,0 % bei viralem Rebound und sogar 20,1 %, wenn die Viruslast zu keinem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze lag (Ledergerber 1999).

Tabelle 4.2: Morbidität und Mortalität, bezogen auf den virologischen bzw. immunologischen Therapieerfolg. Definition siehe Tabelle 4.1. In Klammern 95 % Konfidenzintervall

	Grabar 2000	Piketty 2001	Moore 2005
Mediane CD4-Zellen zu Baseline	150	73	180–250
Therapieerfolg:			
Komplett = Referenz	1	1	1
Nur immunologisch, RR	1,6 (1,0–2,5)	6,5 (1,2–35,8)	1,9 (1,1–3,0)
Nur virologisch, RR	2,0 (1,3–3,1)	9,7 (1,6–58,4)	2,5 (1,5–4,0)
Kein Therapieerfolg, RR	3,4 (2,3–5,0)	51,0 (11,3–229,8)	3,5 (2,3–5,3)

RR = Relatives Risiko.
Klinische Endpunkte: Progression/Tod (Grabar 2000, Piketty 2001), Tod (Moore 2005).

Allerdings ist auch eine halbwegs wirksame Therapie immer noch besser als keine. Auch bei deutlich virämischen PatientInnen ist die Einnahme einer ART immer noch mit einer deutlichen Reduktion der Morbidität verbunden (Mocroft 2012).
Unter klinischem Therapieversagen versteht man meistens, dass der Patient oder die Patientin an AIDS erkrankt oder gar stirbt. Unterschieden werden muss das klinische Versagen, das durch eine versagende ART entsteht, von dem klinischen Versagen, dass darauf zurückzuführen ist, dass schlicht zu spät mit ART begonnen wurde. Das gilt zum Beispiel für Immunrekonstitutionssyndrome, bei denen sich präexistente, subklinische Infektionen in den ersten Wochen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie manifestieren (siehe auch Kapitel *AIDS*). Eine OI bei steigenden CD4-Zellen bedeutet daher nicht unbedingt ein Versagen der ART, sondern eher, dass das Immunsystem, vereinfacht gesagt, seine Arbeit wieder aufnimmt. Andererseits ist der Fall, bei dem der Patient oder die Patientin schwere Nebenwirkungen entwickelt oder gar stirbt, eindeutig als Therapieversagen zu werten. Zum Glück ist dies nur sehr selten der Fall. Zu beachten sind schließlich auch andere Ursachen.
Viele der Ereignisse, die heute unter ART auftreten, sind weder ART- noch AIDS-assoziiert, sondern hepatisch oder kardiovaskulär bedingt. Die folgende Tabelle zeigt die Todesursachen bei verstorbenen HIV-PatientInnen aus Frankreich in den Jahren 2000 bis 2010. Nach dieser Untersuchung ist nur noch jeder vierte Todesfall AIDS-bedingt. Andere Erkrankungen wie Tumoren oder (meist Hepatitis-bedingte) Lebererkrankungen nehmen an Bedeutung zu.

Tabelle 4.3: Todesursachen bei Menschen mit HIV in Frankreich (Morlat 2014)

	2000 (n=964)	2005 (n=1042)	2010 (n=728)
AIDS-definierende Erkrankungen	47 %	36 %	25 %
Nicht-AIDS-definierende Tumoren	11 %	17 %	22 %
Lebererkrankungen	13 %	15 %	11 %
Kardiovaskuläre Erkrankungen	7 %	8 %	10 %
Suizid	4 %	5 %	3 %

Wie schon beim immunologischen Therapieerfolg wird auch beim klinischen Erfolg immer wieder versucht, Unterschiede zwischen Substanzen oder Wirkstoffklassen herauszuarbeiten. Dies geschieht angesichts extrem niedriger Ereignisraten zwangs-

läufig mittels Kohortenstudien. Mitunter finden sich dann tatsächlich Unterschiede, so in einem kürzlichen Zusammenschluss großer Kohorten aus den USA und Europa, wo unter dem INSTI Raltegravir plötzlich eine höhere Mortalität als unter anderen Substanzen beobachtet wurde. Dies hat zu vielen Spekulationen geführt (Trickey 2022), könnte aber letztlich schlicht an dem Umstand liegen, dass Raltegravir eine nebenwirkungs- und interaktionsarme Substanz ist, die gerne bei gleichzeitig bestehenden Malignomen eingesetzt und dort explizit empfohlen wird.

Was kann erreicht werden?

Viele vergessen oft, was durch ART erreicht wurde und wird. Der Erfolg ist selbstverständlich, AIDS ist selten geworden. Einige Erkrankungen, die nur bei schwersten Immundefekten auftreten, kommen heute praktisch nicht mehr vor. CMV-Retinitiden oder MAC-Infektionen sind Raritäten. An AIDS erkranken heute fast nur Menschen, die zuvor antiretroviral nicht behandelt wurden – weil sie nichts von ihrer Infektion wussten oder wissen wollten. Diese so genannten „Late Presenters" stellen inzwischen einen Großteil der AIDS-Fälle (siehe unten).

Tabelle 4.4: Fallbeispiel (Frau, 41 Jahre) für das, was durch ART möglich geworden ist*

		CD4-Zellen	Viruslast
Feb 95	AZT+DDC	23 (4 %)	NA
Nov 96	AIDS: Toxoplasmose, MAC, Soor-Ösophagitis	12 (1 %)	815.000
Feb 97	D4T+3TC+SQV	35 (8 %)	500
Jun 97	STOP ART wg. Polyneuropathie		
Jul 97	AZT+3TC+IDV	17 (4 %)	141.000
Mär 98		147 (22 %)	<50
Mär 99	AZT+3TC+IDV/r+NVP	558 (24 %)	100
Mär 00		942 (31 %)	<50
Apr 05	AZT+3TC+LPV/r+NVP	744 (30 %)	130
Jan 12	TDF+FTC+DRV/r	817 (32 %)	<50
Nov 19	TDF+FTC+DRV/c (STR)	715 (27 %)	<50

* Sehr gute Immunrekonstitution trotz schwerstem Immundefekt und mehreren AIDS-definierenden Erkrankungen. Alle Prophylaxen (MAC, Toxo, PCP) wurden inzwischen beendet. Seit 2019 nimmt die Patientin ein Single-Tablet-Regime ein.

In ART-CC, einer Kollaboration zahlreicher großer Kohorten, stieg die durchschnittliche Lebenserwartung eines 20-jährigen HIV-Patienten zwischen 1996–1999 und 2003–2005 von 36,1 auf 49,4 Jahre (ART-CC 2008). Es besteht kaum noch ein Zweifel: Die Lebenserwartung von ansonsten gesunden Menschen mit HIV beginnt sich also immer mehr der der Normalbevölkerung anzunähern, wie eine Flut von Analysen aus verschiedenen Regionen der Welt in den letzten Jahren eindrucksvoll demonstriert hat (Review: Wandeler 2016).
Allerdings gibt es auch heute noch bestimmte Gruppen, bei denen im Vergleich zur Normalbevölkerung noch immer eine Lücke klafft. Dies sind nicht nur Personen mit Hepatitis-Koinfektion oder aktivem Drogenkonsum, sondern auch schwarze PatientInnen oder solche mit niedrigen CD4-Zellen beim ART-Beginn. Komorbiditäten und Alkoholkonsum verschlechtern ebenfalls die Prognose. Auch ein später Therapiebeginn wirkt sich ungünstig auf die Lebenserwartung aus (Marcus 2016). Einer der wichtigsten negativen Faktoren wird auch heute noch gerne vergessen: Das Rauchen. In einer Studie aus Dänemark, in der 2.921 HIV-PatientInnen ohne intravenösen Drogenkonsum untersucht worden waren, wurde dies eindrucksvoll gezeigt – Menschen mit HIV verlieren heute mehr Lebensjahre durch Rauchen als durch HIV-

bedingte Erkrankungen (Helleberg 2013). Es gibt auch weiter deutliche regionale Unterschiede. So ist die Mortalität in Nordamerika weiterhin deutlich höher als in Europa, wahrscheinlich aufgrund eines höheren Anteils sozial marginalisierter Menschen (Wandeler 2016).
Prospektive, kontrollierte Studien zu der dramatisch verbesserten Lebenserwartung sind allerdings selten. Bis heute gibt es nur wenige randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Die Erfolge in diesen Studien waren zudem, design-bedingt, vergleichsweise bescheiden. In der ABT-247-Studie, in der 1.090 klinisch fortgeschrittene PatientInnen zu der laufenden Therapie entweder Ritonavir-Saft oder Placebo erhielten, lag die Wahrscheinlichkeit von AIDS und Tod nach 29 Wochen im Ritonavir-Arm bei 21,9 %, im Placeboarm bei 37,5 % – also ungefähr halb so hoch (Cameron 1998).

Tabelle 4.5: Rückgang von Mortalität und Morbidität in großen Kohorten

	Wo? (n)	**PatientInnen (Zeitraum)**	**Mortalität (/100 PJ)**	**Morbidität (/100 PJ)**
Palella 1998	USA (1.255)	<100 CD4-Zellen/µl (1/94–6/97)	29,4 → 8,8	21,9 → 3,7*
Mocroft 2000	Europa (7.331)	Alle (94–98)	k.A.	30,7 → 2,5
Mocroft 2002	Europa (8.556)	Alle (94–01)	15,6 → 2,7	k.A.
D'Arminio 2005	Weltweit (12.574)	Die ersten 3 Monate versus 3. Jahr *nach* ART	k.A.	12,9 → 1,3
D:A:D 2010	Weltweit (33.308)	Alle (99–07)	1,7 → 1,0	k.A.
May 2016	Weltweit (37.496)	Die ersten 6 Monate versus 10 Jahre nach ART-Beginn (96–01)	3,3 → 1,4	k.A.

*MAC, PCP, CMV. Mortalität/Morbidität jeweils pro 100 PJ = PatientInnenjahre

Weil Studien mit Mono- oder Duotherapien ethisch nicht mehr vertretbar sind und die Zahl der klinischen Endpunkte immer kleiner wird, dauern heute kontrollierte, prospektive Studien, in denen die klinische Überlegenheit einer Therapie nachgewiesen werden soll, schlicht zu lange. Auch wären angesichts der extrem niedrigen Progressionswahrscheinlichkeit unrealistisch große Fallzahlen notwendig – wahrscheinlich wird es deshalb auch in Zukunft nur sehr wenige Studien dieser Art geben (Raffi 2001). Studien, die anhand klinischer Endpunkte den Wert von ART untermauert haben, sind SMART (siehe Therapiepausen) und START (siehe nächstes Kapitel). Mangels randomisierter Studien muss auf die Daten großer Kohorten zurückgegriffen werden, um die rückläufige Morbidität zu dokumentieren.
In der Schweizer Kohorte nahm der Effekt von ART mit der Dauer noch zu – nach mehr als zwei Jahren ART betrug das Progressionsrisiko nur noch 4 % des Risikos ohne ART (Sterne 2005). Mehrere große Kohorten (über 20.000 PatientInnen) zeigten allerdings, dass gerade in den letzten Jahren die AIDS- und Todesraten nicht weiter abgenommen haben – sowohl 1997 als auch 2003 betrug das AIDS-Risiko etwa 6 %. Möglicherweise wird inzwischen in vielen Fällen zu spät mit einer ART begonnen. So hatte in den letzten Jahren jeder zweite bei Therapiebeginn weniger als 200 CD4-Zellen (May 2016). Der ART-Effekt auf die Inzidenz einzelner AIDS-Erkrankungen ist wahrscheinlich unterschiedlich: Am deutlichsten ist der Rückgang viraler OI, bei fungalen OI ist er nicht ganz so ausgeprägt (D'Arminio 2005).

Mindestens ebenso deutlich wie der Effekt auf die Inzidenz ist der Effekt von ART auf deren Verlauf. Erkrankungen wie Kryptosporidien oder PML können ohne spezifische Therapie ausheilen, Kaposi-Sarkome ohne spezifische Therapie komplett verschwinden. Prophylaxen können meist gefahrlos abgesetzt werden. Diese Effekte werden in den entsprechenden Kapiteln genauer besprochen.

Literatur zu Therapiezielen der Dauertherapie

Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. AIDS Rev 2006; 8: 88-97.

Aan der Heiden M, Marcus U, Kollan C, et al. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland,

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet 2008, 372:293-9.

Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect 2017 Nov 26.

Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther 2015, ;20:165-75.

Bouteloup V, Sabin C, Mocroft A, et al. Reference curves for CD4 T-cell count response to combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected treatment-naïve patients. HIV Med 2017, 18:33-44.

Brima N, Lampe FC, Copas A, et al. Early virological response to HIV treatment: can we predict who is likely to experience subsequent treatment failure? Results from an observational cohort study, London, UK. J Int AIDS Soc 2017, 20:21567.

Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS 2004, 18:2075-2079.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Lancet 1998, 351:543-9.

Cardozo EF, Andrade A, Mellors JW, et al. Treatment with integrase inhibitor suggests a new interpretation of HIV RNA decay curves that reveals a subset of cells with slow integration. PLoS Pathog 2017, 13:e1006478.

Charpentier C, Landman R, Laouénan C et al. Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome. J Antimicrob Chemother 2012, 67:2231-5.

d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2005, 165:416-23.

Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. AIDS 2010, 24:1537-48.

Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. AIDS 2002, 16: 201-7.

DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004;39:1038-46.

Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early HIV type 1 infection. J Virol 2004, 78:10566-73.

Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. J Virol 2003; 77:12165-72.

Dijkstra S, Hofstra LM, Mudrikova T, et al. Lower Incidence of HIV-1 Blips Observed During Integrase Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy. J AIDS 2022, 89:575-582.

Eastburn A, Scherzer R, Zolopa AR, et al. Association of low level viremia with inflammation and mortality in HIV-infected adults. PLoS One 2011, 6:e26320.

Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to <400 copies/ml. AIDS 2002; 16:1521-7.

Elvstam O, Malmborn K, Elén S, et al. Virologic failure following low-level viremia and viral blips during antiretroviral therapy: results from a European multicenter cohort. Clin Infect Dis. 2022 Sep 14:ciac762.

Elvstam O, Medstrand P, Yilmaz A, et al. Virological failure and all-cause mortality in HIV-positive adults with low-level viremia during antiretroviral treatment. PLoS One 2017, 12:e0180761.

Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for 3 years with incomplete CD4 recovery. Clin Infect Dis 2014, 58:1312-21.

Erdbeer G, Sabranski M, Sonntag I, et al. Intermittent viraemia and immune reconstitution in patients with more than 10-15 years of antiretroviral therapy: baseline values still matter. J Int AIDS Soc 2014, 17(4 Suppl 3):19689.

Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. HIV Med 2003;4:255-62.

Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Editor's choice: Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts ≥300 Cells/μL and HIV-1 Suppression? Clin Infect Dis, 56: 1340-1343

Gilson RJ, Man SL, Copas A, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. HIV Med 2010, 11:152-60.

Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. AIDS 2001, 15:1576-9.

Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to HAART over 50 years of age. AIDS 2004, 18:2029-2038.

Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. Ann Intern Med 2000, 133: 401-10.

Gueler A, Moser A, Calmy A, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. AIDS 2017, 31:427-436.

Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. J Virol 1998, 72:2422-8.

Haas D. Human genetic variability and HIV treatment response. Current HIV/AIDS Reports 2006, 3:53-58.

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. N Engl J Med 1997, 337:725-33.

Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. Clin Infect Dis 2013, 56:727-34.

Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. AIDS 2007;21:939-46.

Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. J AIDS 2007;45:483-93.

Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV Cohort Study. Lancet 1998, 351:723-4.

Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005;41:361-72.

Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med 2003; 163:2187-95.

Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. Clin Infect Dis 2009, 48:787-94.

Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, et al. Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. PLoS One 2016;11: e0156099.

Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. AIDS 2002, 16: 537-42.

Ledergerber B, Egger M, Opravil M. et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Lancet 1999, 353: 863-8.

Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Predictors and time trends of stably suppressed viral load among HIV-1 infected individuals on cART in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Abstract 507, 17th CROI 2010, San Francisco.

Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. Lancet 2004, 364:51-62.

Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. AIDS 2000, 14: 2635-42.

Lelièvre JD, Assoumou L, Aznar E, et al. ANRS 146 – GeSIDA 7211 OPTIMAL: Optimized Phase III Trial of Immuno-Stimulation With Maraviroc, a CCR5 Antagonist, Combined With Anti-Retroviral Therapy (cART) in Advanced, Late Diagnosed HIV-1-Infected Patients With an AIDS-Defining Event and/or CD4 Counts ≤200 Cells/mm^3. Abstract MOAB0102, 9th IAS Paris 2017.

Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. Ann Intern Med 2007; 146: 87-95.

Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. AIDS 2010, 24:1867-76.

Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. J AIDS 2012, 60:473-82.

Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J AIDS 2000, 25:36-43.

Maldarelli F, Palmer S, King MS, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. PLoS Pathog 2007, 3:e46.

Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Mar 29

Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, et al. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. AIDS 2005;19:1065-1069.

May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, et al. Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years After Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. Clin Infect Dis 2016; 62:1571-7.

Miller LG, Golin CE, Liu H, et al. No evidence of an association between transient HIV viremia („Blips“) and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. J Infect Dis 2004, 189:1487-96.

Mocroft A, Bannister WP, Kirk O, et al. The clinical benefits of antiretroviral therapy in severely immunocompromised HIV-1-infected patients with and without complete viral suppression. Antivir Ther 2012, 17:1291-300.

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. Lancet 2000, 356:291-6.

Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet 2003;362:22-9.

Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. Lancet 2007;370:407-13.

Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018, 5:e211-e220.

Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 288-93.

Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. AIDS 2014, 28:1181-91.

Mortier V, Vancoillie L, Dauwe K, et al. Meticulous plasma isolation is essential to avoid false low-level viraemia in Roche Cobas HIV-1 viral load assays. Antivir Ther 2017 Oct 24.

Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. AIDS 2007, 21: 2315–2321.

Navarro J, Caballero E, Curran A, et al. Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment. Antivir Ther 2016 Jan 12.

Neesgaard B, Mocroft A, Zangerle R, et al. Virologic and immunologic outcomes of treatment with integrase inhibitors in a real-world setting: The RESPOND cohort consortium. PLoS One 2020;15:e0243625.

Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. Antivir Ther 2004, 9:335-42.

Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. JAMA 2005, 293:817-29.

Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 39:1030-7.

Nottet HS, van Dijk SJ, Fanoy EB, et al. HIV-1 can persist in aged memory CD4+ T lymphocytes with minimal signs of evolution after 8.3 years of effective highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2009, 50:345-53.

Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. N Engl J Med 1998, 338:853-60.

Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 1073-5.

Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. AIDS 1998, 12:745-50.

Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. J Infect Dis 2001, 183:1328-35.

Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. JID 2007;196:1773-8.

Popping S, Kall M, Nichols BE, et al. Quality of life among people living with HIV in England and the Netherlands: a population-based study. Lancet Reg Health 2021, 8:100177.

Portman MD, Lacey CJ. Apparent low-level HIV RNA viraemia related to sample processing time. HIV Med 2012, 13:578-9.

Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. AIDS 1999, 13:1873-80.

Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. J AIDS 2006; 43: 535-40.

Pugliese P, Delpierre C, Cuzin L, et al. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. HIV Med. 2013 May 8. [Epub ahead of print]

Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS 1998, 12: 1619-24.

Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. HIV Clin Trials 2001, 2:330-5.

Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76.

Reus S, Portilla J, Sánchez-Payá J, et al. Low-level HIV viremia is associated with microbial translocation and inflammation. J AIDS 2013, 62:129-34.

RKI 2021. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2020. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile

Saison J1, Ferry T, Demaret J, et al. Association between discordant immunological response to highly active antiretroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. Clin Exp Immunol 2014, 176:401-9.

Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017, 390:2073-2082.

Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. Clin Infect Dis 2016, 62:1310-1317.

Schmidt D, Kollan C, Neuhauss AK, et al. Persistent viraemia – Still an ongoing problem of antiretroviral treatment? Results from the ClinSurv HIV cohort from 1999 to 2014. Abstract 119, DÖAK 2017, Salzburg.

Shen L, Peterson S, Sedaghat AR, et al. Dose-response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. Nat Med 2008, 14:762-6.

Sigal A, Kim JT, Balazs AB, Dekel E, Mayo A, Milo R, Baltimore D. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. Nature 2011, 477:95-8.

Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med 2003;9:727-728.

Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montréal.

Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004, 190:1860-8.

Smith K, Aga E, Bosch RJ, Valdez H, et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:1953-6.

SPARTAC Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. N Engl J Med 2013, 368:207-17.

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. AIDS 2009, 23:1911-3.

Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet 2005, 366:378-84.

Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, et al. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. Clin Infect Dis, 41:1326-32.

Taiwo B, Gallien S, Aga E, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. J Infect Dis 2011, 204:515-20.

Taiwo B, Hunt P, Gandhi R, et al. Immune Activation in HIV-1 Patients Experiencing Transiently Detectable Viremia During ART. Abstract 276, 19th CROI 2012, Seattle.

Tan R, Westfall AO, Willig JH, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2008, 47:553-8.

Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. AIDS 2001, 15:1749-56.

Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, et al. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. BMC Infect Dis 2011, 11:23

Trickey A, Zhang L, Gill J, et al. Associations of modern initial antiretroviral drug regimens with all-cause mortality in adults with HIV in Europe and North America: a cohort study. Lancet 2022, e404-e413.

Vancoillie L, Hebberecht L, Dauwe K, et al. Longitudinal sequencing of HIV-1 infected patients with low-level viremia for years while on ART shows no indications for genetic evolution of the virus. Virology 2017, 510:185-193.

Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. Curr Opin HIV AIDS. 2016 May 31.

Xia Q, Maduro GA, Li W, Huynh M, Torian LV. Life expectancy among people with HIV in New York City, 2009-2018. JAIDS 2022 Sep 8.

Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. J Infect Dis 2011, 203:364-71.

5.4.2. Therapieziel Heilung

GEORG BEHRENS, CHRISTIAN HOFFMANN

Die Heilung von Menschen mit einer HIV-Infektion ist und bleibt der heilige Gral der HIV-Medizin. Nach Einführung der ersten ART-Kombinationen wurde errechnet, dass 70 Jahre Therapie zu einer Virusfreiheit führen müssten. Damit ist klar, dass wir Strategien jenseits der ART, wie wir sie heute kennen, entwickeln müssen, um HIV und die latent infizierten Zellen aus dem Körper zu treiben. Eine internationale Gruppe von ForscherInnen hat Ende 2021 die Ziele und Strategien für die nächsten fünf Jahre definiert (Deeks 2021).
Der im Jahr 2009 veröffentlichte Fall des „Berliner Patienten" Timothy Brown zeigt, dass man den Körper eines Menschen von einer HIV-Infektion befreien kann. Brown war an einer Akuten Myeloischen Leukämie erkrankt, es bestand die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Einer der potentiellen Stammzellspender war homozygot für die Delta 32-Mutation im CCR5-Gen. Bei diesem ansonsten harmlosen Gendefekt fehlt ein wichtiger Korezeptor auf den Zielzellen, den HIV für den Eintritt benötigt. Nach zwei erfolgreichen Transplantationen mit den Stammzellen des obigen Donors blieb die Viruslast bei Brown, der vor Beginn der ART eine sehr hohe Viruslast gehabt hatte, auch ohne ART über nunmehr viele Jahre nicht nachweisbar (Hütter 2009): das Virus wurde bislang weder im Blut noch im Lymphknoten oder der Darmmukosa nachgewiesen (Yukl 2013). Leider ist Brown im September 2020 an seiner Leukämie verstorben, 13 Jahre nach der Transplantation (und ohne antiretrovirale Medikamente). Inzwischen wurden weitere Fälle einer erfolgreichen Remission nach Transplantation von homozygot defizienten Stammzellen veröffentlicht (Jensen 2019, Gupta 2020), die Beobachtungszeit ist allerdings noch deutlich kürzer. Auch mit resistenten Stammzellen aus Nabelschnurblut wurde bei einer Frau kürzlich eine Heilung (zumindest über 14 Monate) berichtet (Hsu 2022). Diese Fälle haben wichtige Erkenntnisse auf dem Weg zu einer Heilung erbracht. Allgemein praktikabel sind solche Ansätze sicher nicht, schon angesichts des Aufwands und vor allem angesichts der erheblichen Risiken (Duarte 2015, Koelsch 2017).

Was ist Heilung?

Die Eradikation des replikationsfähigen Virus wäre der sicherste Weg für eine Heilung. Vielleicht ist aber auch weniger ausreichend: Viel wäre erreicht, wenn der Körper in der Lage ist, HIV ohne medikamentöse Hilfe zu kontrollieren – analog zu anderen Virusinfektionen wie zum Beispiel Herpes, bei denen lebenslang niedrige Virusmengen persistieren. Es wird deshalb heute zwischen „Sterilizing Cure" und „Functional Cure" unterschieden. Letztere wird bei den so genannten „Post Treatment Controllers" (PTC) erreicht, solchen PatientInnen, die nach Absetzen ihrer ART in der Lage sind, die Virusreplikation auf niedrigem oder sogar nicht nachweisbarem Niveau zu halten. Um eine funktionelle Heilung zu erreichen, werden zurzeit mindestens vier Strategien verfolgt oder auch kombiniert. Dies sind 1. die Eliminierung latent infizierter Zellen und 2. Kontrolle der residualen Replikation, sowie 3. eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort und 4. Versuche, Zellen letztlich resistent für eine HIV-Infektion zu machen.
Einigen PatientInnen gelingt zumindest die „Functional Cure" auch ohne jegliche Therapie. Diese so genannten „Elite Controllers" (ECs) machen weniger als 1 % aller Menschen mit HIV aus. Die CD4-Zellen bleiben über viele Jahre normal, die Viruslast liegt, eindrucksvoller noch, auch ohne Therapie (meist konstant) unterhalb der Nachweisgrenze. Verantwortlich dafür sind in der Regel bestimmte, angeborene günstige HLA-Konstellationen (vor allem HLA B57*, B58* und B27*) und/oder andere Genvarianten wie die Heterozygotie für die Delta 32-Deletion (siehe auch das Kapitel

Grundlagen). Vor allem von jenen EC, die keine protektiven Allele besitzen und bei denen die Kontrolle von HIV wahrscheinlich über zytotoxische CD8-Zellen geschieht, muss in Zukunft gelernt werden, um das Immunsystem besser zu verstehen (Moyano 2021).
ECs sind also keine homogene Gruppe, auch abgeschwächte Viren können, wenngleich selten, die Ursache sein (Review: Lopez-Galindez 2019). Es gibt auch mindestens zwei Fallberichte, in denen auch mit extrem sensitiven Methoden kein intaktes Provirus mehr gefunden wurde – in beiden Fällen einer solchen „Spontanheilung" waren interessanterweise Frauen betroffen (Jiang 2020, Turk 2022). Mittels CRISPR/Cas9 ist mittlerweile eine Fülle weiterer potentieller Gene bzw. funktioneller Wirtsfaktoren entdeckt worden, was helfen wird, die individuelle Variabilität in der Kontrolle von HIV besser zu verstehen (Hiatt 2022).
Trotz normaler CD4-Zellen und nicht nachweisbarer Viruslast weisen ECs Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf. So gibt es Hinweise für eine erhöhte systemische Inflammation und Immunaktivierung. In einem Vergleich mit HIV-PatientInnen, die durch ART ihre Infektion kontrollierten, wiesen ECs ein signifikant erhöhtes Risiko für Hospitalisationen auf, das auch nach Adjustierung für demographische Parameter erhöht blieb und vor allem kardiovaskuläre Ereignisse betraf (Crowell 2015). Eine neuere Studie fand bei ECs allerdings kein erhöhtes Risiko für subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen (Brusca 2019).
In einer prospektiven Pilotstudie wurden 16 ECs antiretroviral behandelt (Hatano 2013). Unter ART waren nach 24 Wochen die Zeichen der T-Zell-Aktivierung und –Dysfunktion im Lymphknoten und der Darmmukosa rückläufig, und zwar sogar bei jenen PatientInnen, die bereits vor Beginn der ART eine nicht nachweisbare Viruslast unter 40 Kopien/ml hatten. Wahrscheinlich hat also selbst eine extrem niedrige, residuale Replikation negative Auswirkungen bzw. eine chronische Immunstimulation zu Folge. Wenn davon auszugehen ist, dass auch bei „Post Treatment Controllers" eine residuelle Replikation vorliegt, stellt sich die Frage, ob eine solche funktionelle Heilung tatsächlich erstrebenswert ist. Abgesehen davon, dass keine Tabletten eingenommen werden müssen: Ist sie tatsächlich gleichwertig mit einer gut verträglichen und kostengünstigen ART?

Kann eine sehr frühe ART zu einer Heilung führen?

Für viel Wirbel sorgte Anfang 2013 der Fall eines perinatal HIV-infizierten Kindes („Mississippi-Baby"), das nur 31 Stunden nach der Geburt antiretroviral behandelt worden war (Persaud 2013). Bei einer Viruslast von initial 19.812 Kopien/ml war unter ART noch eine Viruslast von 265 Kopien/ml nach 19 Tagen nachweisbar, anschließend blieben alle Messungen über 18 Monate hinweg negativ. Zu diesem Zeitpunkt brach die Mutter des Kindes die Behandlung ab – erstaunlicherweise zeigte das Kind 8 Monate später immer noch eine nicht nachweisbare Viruslast, auch fanden sich keine HIV-spezifischen Antikörper. Ein ultrasensitiver Assay fand allerdings 4 Kopien HIV-DNA/Million PBMC, dagegen keine HIV-spezifischen Immunantworten. Protektive HLA-Konstellationen, die für einen „elite controller" gesprochen hatten, lagen nicht vor. Eine funktionelle Heilung? Vieles sprach zunächst dafür. Doch dann – rund 27 Monate nach dem Absetzen der ART – wurde doch wieder eine Viruslast von ca. 10.000 Kopien/ml nachweisbar, das Kind befindet sich inzwischen wieder unter antiretroviraler Therapie (Ledford 2014). Inzwischen wurden ähnliche pädiatrische Fälle publiziert, in denen es trotz sofortiger ART nach Geburt mit nur wenigen Ausnahmen (Frange 2016, Vieira 2019) später innerhalb weniger Tage zu einem viralen Rebound gekommen war (Butler 2015).
Vor dem Fall des Mississippi-Babys waren aus Frankreich mehrere PCT-Fälle vorgestellt worden (Sáez-Cirión 2013). In der so genannten VISCONTI-Kohorte (Viro-

Immunological Sustained CONtrol after Treatment Interruption) zeigten 14 infizierte PatientInnen, die innerhalb von 35–70 Tagen nach Infektion und im Median 3 Jahre antiretroviral behandelt worden waren, keinen Viruslast-Rebound während mehrjähriger Therapiepausen, die immerhin 7,5 Jahre (48 bis 113 Monate) währten. Bei allen 14 lag die Viruslast unter 500 Kopien, bei allen war weiter provirale DNA in PBMC nachweisbar. In keinem Fall waren günstige genetische Defekte oder protektive Allele nachzuweisen, die PatientInnen hatten sogar schlechtere CD8-Antworten als „Elite Controllers". Weitere französische und thailändische Studien legten nahe, dass durch die frühe Therapie die viralen Reservoire begrenzt werden (Hocqueloux 2013, Crowell 2016). In weiteren Studien blieb dagegen der Effekt auf das Reservoir unabhängig vom Fiebig-Stadium (Kroon 2018), und auch bei einem sehr frühen Therapiebeginn (Fiebig 1) stieg die HIV-RNA nach Absetzen der ART wieder an (Colby 2018). Eine verlässliche Aussage, wie hoch die Chancen bei einer akuten Infektion auf eine so genannte PCT durch die sofortige ART (und durch welche) ist, erscheint aktuell nicht möglich. Die Wahrscheinlichkeit ist aber auf jeden Fall niedrig, selbst wenn schnell behandelt wird. In einer Analyse von insgesamt 8 Studien zu Therapiepausen lag die Rate bei akut infizierten (und behandelten) PatientInnen etwas höher als bei chronisch infizierten: 6,6 % versus 2,5 % (Etemad 2016). Auch SPARTAC, eine erste große randomisierte Studie, in der 366 Personen mit frischer HIV-Infektion (weniger als 6 Monate) für 12–48 Wochen ART erhielten oder unbehandelt blieben, zeigte einen leichten aber nur vorübergehenden Vorteil zugunsten einer früheren Therapie (SPARTAC 2013, Martin 2017). Unklar bleibt auch, gerade bei akut behandelten PatientInnen, ob und wie lange die Kontrolle nach Behandlung bestehen bleibt. Derzeit wird versucht, dies anhand der Breite der CTL-Antwort vorauszusagen (Conway 2015), einen zuverlässigen Prädiktor gibt es freilich nicht. Trotz dieser Unsicherheiten und insgesamt geringer Wahrscheinlichkeit, mit einer sofortigen ART so etwas wie PTC zu erreichen und den individuellen, natürlichen Verlauf der HIV-Infektion (ohne bzw. nach Absetzen der ART) günstig zu beeinflussen – spricht dennoch vieles für eine sofortige Behandlung in der akuten HIV-Infektion. In Zeiten gut verträglicher Regime, angesichts der START-Studie, die einen klinischen Vorteil bei frühem Therapiebeginn zeigte (siehe Kapitel *Therapiebeginn*), aber auch angesichts der reduzierten Infektiosität gibt es eigentlich kaum noch Argumente gegen den sofortigen Beginn.

Heilung chronisch infizierter PatientInnen?

Die akute HIV-Infektion wird vergleichsweise selten entdeckt. Die Frage ist also in den meisten Fällen eher, was man in der chronischen Infektion erreichen kann. Dabei sind zahlreiche Hürden zu überwinden: Die Stabilität des viralen Genoms in latent infizierten CD4- und in anderen Zellen, aber auch die persistierende Low-level Replikation sind nur einige Probleme. Offen ist nach wie vor, welche Surrogatmarker und Methoden in der Lage sind, das latente Reservoir zuverlässig zu messen (Crooks 2015, Massanella 2016, Wang 2018). Die Messung proviraler DNA aus Lymphozyten mittels PCR reicht nicht – sie führt zu Werten, die deutlich (300-fach) über den Quantifizierungen sogenannter Viral Outgrowth Assays (VOA) liegen, bei denen latent infizierte Zellen in der Kultur stimuliert werden, um HI-Viren zu produzieren. Das spricht dafür, dass viele Zellen mit defekten Viren infiziert sind. Zudem korreliert die residuale Virämie nicht mit den VOA, was die Bedeutung der niedrigen Virämie vielleicht relativiert. Die Frequenz von latent infizierten Zellen in antiretroviral behandelten PatientInnen beträgt nach Untersuchungen mit dem VOA ca. $1/10^6$. Obwohl viele Zellen mit defektem Virus infiziert sind, konnten WissenschaftlerInnen nach maximaler in vitro Stimulation in 12 % intaktes Virus aus Zellen isolieren (Ho 2013). Diese nicht-induzierten Proviren besaßen unmethylierte Promotoren und

waren in aktive Transkriptionseinheiten integriert. Kurz gesagt kann man nicht ausschließen, dass diese Viren *in vivo* aktiviert werden können. Die Quantifizierung des viralen Reservoirs ist also technisch aufwendig (Bruner 2019). Die Interpretation dieser Verfahren für einen prospektiven Einsatz in klinischen Studien wird eine große Herausforderung bleiben. Am Ende wird man um sogenannte analytische antiretrovirale Therapiepausen nicht herumkommen, um Messmethoden der latenten Reservoire zu validieren (Julg 2019). Allerdings unterliegen Zeitpunkt des viralen Rebounds und auch der virale Setpoint zahlreichen Einflüssen. In jedem Fall ist es gut, so früh wie möglich mit einer ART zu beginnen. In der START-Studie war ein Therapiebeginn bei über 800 CD4-Zellen mit einem kleineren Reservoir assoziiert (Rasmussen 2022).

Die latenten Reservoire

Eine Eradikation von HIV, also die Entfernung sämtlicher Viren aus dem Körper, ist zum jetzigen Zeitpunkt eher unrealistisch. Wesentlicher Grund sind die latent HIV-infizierten Zellen, die ein lebenslanges Reservoir bilden. Sie bilden sich zum einen sehr rasch nach Infektion, zum anderen ist in ihnen auch nach Jahren suffizienter Suppression noch virale Transkription nachzuweisen (Finzi 1999, Furtado 1999, Sigal 2011, Einkauf 2022). Dies gilt vor allem für Zellen im Blut; aber auch in Lymphknoten und im Gastrointestinaltrakt findet noch Replikation statt, wenn im Blut nichts mehr nachweisbar ist. Selbst nach myeloablativer Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation persistieren latent infizierte Reservoire (Cillo 2013, Henrich 2014). Das Reservoir besteht aus sehr heterogenen Zellpopulationen, darunter langlebige CD4-positive Memory-T-Zellen und ihren Vorläufern, sowie Stammzellen, Makrophagen u.a., deren Stabilität wahrscheinlich sogar unabhängig von einer residualen Virusreplikation ist (McManus 2018).

Wie lange dauerte es theoretisch, bis die letzten latent infizierten Zellen aus dem Körper entfernt sind? In einer Studie an 62 PatientInnen, deren Viruslast seit sieben Jahren unter ART erfolgreich supprimiert war, betrug die Halbwertszeit 44,2 Monate für das latent infizierte Zellreservoir (Siliciano 2003). Die berechnete Zeit bis zur Eradikation dieser Reservoire lag bei 73,4 Jahren. Selbst bei jenen PatientInnen, bei denen während mindestens drei Jahren stabiler ART kein einziger Blip messbar war und in denen insgesamt ein Trend für eine etwas schnellere Absenkung beobachtet wurde, ergab sich immer noch eine Eradikationszeit von 51,2 Jahren. Auch nach fast 9 Jahren unter ART zeigt sich noch Virus in ruhenden CD4-Memoryzellen, mit minimaler Evolution. Möglicherweise ist das latente infizierte Zellreservoir deutlich größer als bisher vermutet (Dolgin 2013) und die latent infizierten Zellen besonders resistent gegen die Immunabwehr (Huang 2018). Eine aktuelle Berechnung ergab, dass selbst unter einer effektiven ART insgesamt 10^8 Zellen mit HIV-DNA verbleiben (Estes 2017), die ein replikationsfähiges Virus beinhalten. Es wird weiterhin kontrovers diskutiert, ob vor allem eine verbleibende Replikation von HIV das Reservoir immer wieder „befüllt", oder aber ob die homöostatische Proliferation latent infizierter Zellen die Größe des Reservoirs nicht geringer werden lässt (Hosmane 2017, Lee 2017, McManus 2018). Fest steht, dass das Reservoir sehr viel komplexer und dynamischer ist als ursprünglich gedacht (Cho 2022).

Verschiedene Strategien werden erprobt, um das latente Reservoir zu bekämpfen: Die „Shock (oder Kick) and Kill"-Strategie, bei der Zellen aktiviert und anschließend beseitigt werden, die Verkleinerung des Reservoirs (durch Intensivierung oder/und Antikörpern), das Herausschneiden von HIV durch Gentherapien sowie „block and lock"-Ansätze, bei denen latent infizierte Zellen an der Aktivierung gehindert werden. Diese Ansätze lesen sich theoretisch oft sehr viel versprechend, sind aber in der Praxis – zumindest bislang – ihren Ansprüchen nicht gerecht geworden.

Intensivierungs-Studien

Zahlreiche Studien gingen der Frage nach, ob sich die Viruslast-Absenkung durch eine intensive Therapie beschleunigen lässt oder sich überhaupt irgendetwas ändert. Können die verbleibende Virusreplikation und die latenten Reservoire weiter reduziert werden? Macht die Aktivierung der latent infizierten Zellen Sinn? Verschiedene Strategien wurden verfolgt, darunter die zusätzliche Gabe von Integrase- und Entry-Inhibitoren, aber auch von Substanzen, die helfen sollen, latente Reservoire zu leeren. Diese werden im Folgenden kurz besprochen.

Mega-HAART, Entry- und/oder Integrase-Inhibitoren

In einer Studie an PatientInnen mit guter Virussuppression, die ihre ART noch mit PIs oder NNRTIs intensivierten, zeigte sich in ultrasensitiven Single-Copy-Assays keine weitere Viruslast-Senkung (Dinoso 2009). Die Höhe der Viruslast unter ART hängt weniger vom verwendeten Regime als vielmehr von dem prätherapeutischen Setpoint ab (Maldarelli 2007). Dies gilt auch für Maraviroc, das als potentiell immunmodulatorischer CCR5-Antagonist in einer prospektiven Studie bei 40 Menschen mit akuter HIV-Infektion untersucht wurde. Eine Fünffach-ART mit Maraviroc und Raltegravir blieb jedenfalls gegenüber einer klassischen Dreifachtherapie ohne jeden Vorteil, und zwar weder hinsichtlich der residualen Virämie, des Ausmaßes der Immunrekonstitution oder der Immunaktivierung (Markowitz 2014). Viel hilft wohl nicht viel. Auch mehrere prospektive Studien, in der einer ART die INSTIs Raltegravir oder Dolutegravir hinzugefügt wurden, zeigten mit ultrasensitiven Viruslast-Assays weder eine zusätzliche antivirale Wirkung noch ein Effekt auf die provirale DNA (Buzon 20101, Chege 2012, Rasmussen 2018).

In einigen Studien wurde allerdings ein Anstieg der episomalen DNA unter Raltegravir beobachtet. Diese auch als „2-long terminal repeat (2-LTR) circular" bezeichnete DNA entsteht, wenn durch INSTIs verhindert wird, dass DNA in das Chromatin integriert wird. Der Nachweis dieser episomalen DNA („2 LTR circles") bei einigen PatientInnen, die einer effektiven ART noch Raltegravir hinzufügten, bedeutet vielleicht, dass in diesen Fällen aktive Virusvermehrung gehemmt wurde (Buzon 2010, Llibre 2012, Hatano 2013). Es gibt allerdings auch Studien, in denen dieses Phänomen nicht gefunden wurde (Besson 2012, Rasmussen 2018).

„Shock and Kill" – sogenannte „Reservoir-Entleerer"

Nach den oben aufgeführten Studien ist stark zu bezweifeln, dass eine Eradikation mit den derzeitigen Wirkstoffklassen erreichbar sein wird (Shen 2008). Eine Intensivierung bzw. Ausweitung bringt wohl nichts. Aus diesem Grund wird derzeit die alte „Shock and Kill"-Strategie wieder aufgenommen, bei der infizierte Zellen aktiviert und dann (hoffentlich) vom Immunsystem getötet werden (Zerbato 2019). Nach einer aufsehenerregenden Pilotstudie zu Valproinsäure, einem Antiepileptikum, das als Inhibitor von Histon-Deacetylasen (HDAC) zu einer Ausschwemmung von HIV aus ruhenden T-Zellen führen soll (Lehrman 2005), zeigten sich in einer größeren Studie keinerlei Effekte (Routy 2012). Auch das möglicherweise effektivere Romidepsin, Vorinostat (Fidler 2020), Panobinostat und andere HDAC-Inhibitoren (Edelstein 2009, Rasmussen 2013) werden untersucht, scheinen aber nur in einigen Zellen zur HIV-Reaktivierung zu führen (Winckelmann 2017). Gerade von Romidepsin hatte man sich nach *in vitro* Studien (Søgaard 2015) viel versprochen. In klinischen Studien blieb die Substanz den Nachweis bislang schuldig (MacMahon 2021), und zwar auch in der Kombination mit Vakzinen. In einer kleinen Pilotstudie sank die HIV-DNA zwar um 40 %, in 8/17 Fällen fand sich ein Anstieg der Viruslast im Sinne eines „Auswaschens" – einen Effekt auf den Wiederanstieg während einer

Therapiepause hatte das freilich auch nicht (Leth 2016). Das Gleiche galt für die Kombination aus Romidepsin und monoklonalen Antikörpern (Gruell 2022). Andere chemische Klassen, die latent infizierte Zellen aktivieren sollen, sind Quinolin-Derivate oder Disulfiram. Wahrscheinlich muss man für den „Kill"-Anteil auch HIV-spezifische CTLs aktivieren, vielleicht mit therapeutischen Impfungen (Review: Board 2021).
Möglicherweise könnten auch Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die in der Onkologie zunehmend eingesetzt werden und sehr effektiv negative Signale für T-Zellen aufheben, eine Rolle spielen (Review: Gubser 2022). Wahrscheinlich sind Kombinationen aus verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren notwendig (Baron 2022).
Auch Ansätze mit breit neutralisierenden Antikörpern (bNAbs) werden immer wieder postuliert. Seit 2009 wurde eine Vielzahl solcher Antikörper entdeckt, die nicht nur an der CD4-Bindungsstelle wie VRC01 ansetzen, sondern auch an anderen vulnerablen Stellen des Env-Glykoproteins von HIV (eine aktualisierte Übersicht findet sich weiter vorn im *ART*-Kapitel). Zahlreiche klinische Trials sind in Planung oder laufen, zum einen als Prävention, zum anderen aber auch mit therapeutischem Ziel, und zwar nicht nur komplementär zusätzlich zur ART, sondern auch mit dem Potential, infizierte Zellen zu eliminieren und das virale Reservoir zu reduzieren. Bei einigen wenigen Menschen scheint dieser Ansatz tatsächlich imstande zu sein, das Reservoir zu reduzieren, allerdings fehlen größere kontrollierte Studien (Gaebler 2022). Faszinierend ist das noch ganz neue Feld der bifunktionalen Antikörper (BITEs oder DARTs), die nicht nur HIV, sondern auch an CD3/CD8 binden, und die so theoretisch helfen könnten, das virale Reservoir zu leeren. Präklinische Studien wurden publiziert (Pegu 2015, Sung 2015, Ramadoss 2020).
Gentherapeutische Ansätze werden ebenfalls verfolgt, aber auch CRISPR-basierte Ansätze haben bisher nicht funktioniert. Dabei wird versucht, hämatopoetische Stammzellen so zu verändern, dass sie kein CCR5 mehr exprimieren, damit resistent gegen eine HIV-Infektion werden und sich dann nach Rückinfusion in den Spender bevorzugt ausbreiten (Tebas 2014, Xu 2019). Auch mit der „Genschere", bei der spezifische Enzyme in Wirtszellen eingeschleust werden, die das Virusgenom im Zellkern aufspüren und gezielt aus menschlicher DNA herausschneiden (Karpinski 2016), dürfte es schwierig werden, latente Reservoire zu entfernen. Was im Tiermodell funktioniert (Hauber 2013), wird nun im Menschen erprobt.
Eine weitere Innovation aus der Onkologie, die CAR-T-Zelltherapie, wird ebenfalls als Möglichkeit diskutiert. Dabei werden den PatientInnen T-Zellen entnommen und außerhalb des Körpers genetisch so verändert, dass sie nach der Rückgabe die Tumorzellen besser erkennen. Zahlreiche Studien auch bei HIV laufen (Review: York 2022).
Weitere Ansätze sind

1. Enzymatisches Herausschneiden von HIV aus latent infizierten Zellen über „Zinkfinger Nukleasen" oder mit CRISPR/Cas9 (Zhu 2015)
2. Künstlich konstruierte T-Zell-Rezeptoren, um die Funktion von HIV-spezifischen Lymphozyten zu verbessern (Sahu 2013, Yang 2014)
3. Vektorbasierte Impfungen zur Induktion breit neutralisierender Antikörper gegen HIV, die dann HIV auch ohne ART supprimieren (Horwitz 2013, Jardine 2015)

Sicherheit

Viele Menschen mit HIV fragen immer wieder nach Heilungschancen und bekunden ihre Bereitschaft, an experimentellen Studien teilzunehmen. Vor allem angesichts der weiterhin sehr präsenten Stigmatisierung und Diskriminierung sind viele willens, erhebliche Risiken auf sich zu nehmen, der Leidensdruck ist oft hoch. Über die Frage, welche Risiken heute, in Zeiten einer nahezu normalen Lebenserwartung, vertretbar und zumutbar sind, ist eine Kontroverse entbrannt. Es wird zunehmend

gefordert, mit großer Vorsicht vorzugehen, die Studien müssen letztlich nicht nur einer behördlichen, sondern auch einer ethischen Prüfung standhalten (Dubé 2020). Transplantationen, Checkpoint-Inhibitoren, oder CAR-T-Zellen bergen erhebliche Risiken. Aber auch bekannte Medikamente sind nicht ohne Gefahren: in einer kleinen Studie entwickelten unlängst gleich die ersten beiden Patienten eine schwere (zum Glück reversible) Neurotoxizität durch die Kombination aus hochdosiertem Disulfiram und Vorinostat, die Studie wurde abgebrochen (McMahon 2022). Aber nicht nur Toxizitäten sind zu beachten, auch die im Anschluss an Heilversuche meist folgenden analytischen Therapiepausen bergen Risiken, gerade in Zeiten von COVID-19 (Fidler 2021). Die Sicherheit der HIV-PatientInnen steht an erster Stelle. Offene Kommunikation über die Risiken ist gefragt, es sollten keine unrealistischen Erwartungen geweckt werden (Deeks 2021).

Fazit

Die Heilung steht nicht vor der Tür. Wir dürfen aber erwarten, dass in den nächsten Jahren einige Menschen als PTC oder funktionell geheilt bezeichnet werden können. Es werden auch auf lange Sicht nur spezielle PatientInnen für Heilungstrategien in Betracht kommen, vor allem solche mit gut erhaltenem Immunsystem (immer auch ein Grund für eine möglichst frühe ART!). Latent infizierte Zellen unterscheiden sich von nicht infizierten Zellen nur durch eine Winzigkeit, die mit den heutigen Mitteln kaum detektierbar und nicht spezifisch zu erreichen ist. Ein Auswaschen der Reservoire oder eine Eliminierung aller infizierten Memory-Zellen war bislang entweder erfolglos oder zu toxisch. Das Herausschneiden des HIV-Genoms aus infizierten Zellen mittels spezieller Rekombinasen gelingt zwar im Labor und im Tiermodell; zur klinischen Anwendung ist es noch ein weiter Weg. Dies gilt auch für das derzeit so viel diskutierte CRISPR/Cas9-System. Angesichts der Komplexizität des Immunsystems, die man erst allmählich zu verstehen beginnt, scheint eine Lösung noch in weiter Ferne.

Literatur zur Heilung

Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. Blood 2011, 117:2791-9.

Bar KJ, Harrison LJ, Overton ET, et al. ACTG 5340:The Effect of VRC01 on Viral Kinetics After Analytic Treatment Interruption. Abstract 32LB, 23rd CROI 2016, Boston.

Baron M, Soulié C, Lavolé A, et al. Impact of Anti PD-1 Immunotherapy on HIV Reservoir and Anti-Viral Immune Responses in People Living with HIV and Cancer. Cells 2022, 11:1015.

Besson GJ, McMahon D, Maldarelli F, Mellors JW. Short-course raltegravir intensification does not increase 2 long terminal repeat episomal HIV-1 DNA in patients on effective antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2012, 54:451-3.

Board NL, Moskovljevic M, Wu F, Siliciano RF, Siliciano JD. Engaging innate immunity in HIV-1 cure strategies. Nat Rev Immunol 2021 Nov 25.

Bruner KM, Wang Z, Simonetti FR, et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses. Nature 2019; 566:120-125.

Brusca RM, Hanna DB, Wada NI, et al. Subclinical cardiovascular disease in HIV controller and long-term non-progressor populations. HIV Med 2019 Nov 14.

Butler KM, Gavin P, Coughlan S, et al. Rapid viral rebound after 4 years of suppressive therapy in a seronegative HIV-1 infected infant treated from birth. Pediatr Infect Dis J 2015, 34:e48-51.

Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. Nat Med 2010; 16:460-5.

Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. Nature 2015; 522:487-91.

Chege D, Kovacs C, la Porte C, et al. Effect of raltegravir intensification on HIV proviral DNA in the blood and gut. AIDS 2012, 26:167-74.

Cho A, Gaebler C, Olveira T, et al. Longitudinal clonal dynamics of HIV-1 latent reservoirs measured by combination quadruplex polymerase chain reaction and sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A 2022, 119:e2117630119.

Cillo AR, Krishnan A, Mitsuyasu RT et al. Plasma viremia and cellular HIV-1 DNA persist despite autologous hematopoietic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. J AIDS 2013, 63:438-41.

Colby DJ, Trautmann L, Pinyakorn S, et al. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection. Nat Med 2018, 24:923-926.

Conway JM, Perelson AS. Post-treatment control of HIV infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2015, 28;112:5467-72.

Crooks AM, Bateson R, Cope AB et al. Precise Quantitation of the Latent HIV-1 Reservoir: Implications for Eradication Strategies. JID 2015, 212:1361-5

Crowell TA, Fletcher JL, Sereti I, et al. Initiation of antiretroviral therapy before detection of colonic infiltration by HIV reduces viral reservoirs, inflammation and immune activation. J Int AIDS Soc 2016; 19:21163.

Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. J Infect Dis 2015; 211:1692-702.

Deeks SG, Archin N, Cannon P, et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. Nat Med 2021, 27:2085-2098.

Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. Proc Natl Acad Sci U S A 2009, 106:9403-8

Dolgin E. Underestimate of HIV reservoirs threatens purging approach. Nat Med 2013, 19:384-5.

Duarte RF, Salgado M, Sánchez-Ortega I, et al. CCR5 32 homozygous cord blood allogeneic transplantation in a patient with HIV: a case report. Lancet HIV 2015, 2:e236-42.

Dubé L, Dee L. Willingness to risk death endpoint in HIV cure-related research with otherwise healthy volunteers is misleading. J Vir Erad 2020, 6:81-84.

Edelstein LC, Micheva-Viteva S, Phelan BD, Dougherty JP. Short communication: activation of latent HIV type 1 gene expression by suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), an HDAC inhibitor approved for use to treat cutaneous T cell lymphoma. AIDS Res Hum Retroviruses 2009, 25:883-7.

Einkauf KB, Osborn MR, Gao C, et al. Parallel analysis of transcription, integration, and sequence of single HIV-1 proviruses. Cell 2022, 185:266-282.

Estes JD, Kityo C, Ssali F, et al. Defining total-body AIDS-virus burden with implications for curative strategies. Nat Med 2017, 23:1271-1276.

Etemad B, Sun X, Lederman MM, et al. Viral and Immune Characteristics of HIV Post-Treatment Controllers in ACTG Studies. Abstract 347, 23rd CROI 2016, Boston.

Fidler S, Lewin S, Deeks S, et al. HIV cure research in the time of COVID-19 – Antiretroviral therapy treatment interruption trials: A discussion paper. J Virus Erad 2021, 7(1):100025.

Fidler S, Stöhr W, Pace M, et al. Antiretroviral therapy alone versus antiretroviral therapy with a kick and kill approach, on measures of the HIV reservoir in participants with recent HIV infection (the RIVER trial): a phase 2, randomised trial. Lancet 2020, 395:888-898.

Frange P, Faye A, Avettand-Fenoël V, et al. HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report. Lancet HIV 2016, 3:e49-54.

Gaebler C, Nogueira L, Stoffel E, et al. Prolonged viral suppression with anti-HIV-1 antibody therapy. Nature 2022, 606:368-374.

Gossez M, Martin GE, Pace M, et al. Virological remission after antiretroviral therapy interruption in female African HIV seroconverters. AIDS 2019; 33:185-197.

Gruell H, Gunst JD, Cohen YZ, et al. Effect of 3BNC117 and romidepsin on the HIV-1 reservoir in people taking suppressive antiretroviral therapy (ROADMAP): a randomised, open-label, phase 2A trial. Lancet Microbe 2022, 3:e203-e214.

Gubser C, Chiu C, Lewin SR, Rasmussen TA. Immune checkpoint blockade in HIV. EBioMedicine. 2022 Feb;76:103840.

Gupta RK, Peppa D, Hill AL, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5 32/ 32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. Lancet HIV 2020, 7:e340-e347.

Hatano H, Strain MC, Scherzer R, et al. Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV infection: a randomized, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2013, 208:1436-42..

Hatano H, Yukl SA, Ferre AL et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. PLoS Pathog. 2013, 9:e1003691.

Hauber I, Hofmann-Sieber H, Chemnitz J et al. Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific tre-recombinase in humanized mice. PloS Pathog. 2013, 9:e1003587.

Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. Ann Intern Med 2014; 161:319-27.

Hiatt J, Hultquist JF, McGregor MJ, et al. A functional map of HIV-host interactions in primary human T cells. Nat Commun 2022, 13:1752.

Ho YC, Shan L, Hosmane NN et al. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. Cell 2013, 155:540-51.

Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. J Antimicrob Chemother 2013, 68:1169-78.

Horwitz JA, Halper-Stromberg A, Mouquet H et al. HIV-1 suppression and durable control by combining single broadly neutralizing antibodies and antiretroviral drugs in humanized mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110:16538-43.

Hosmane NN, Kwon KJ, Bruner KM, et al. Proliferation of latently infected CD4(+) T cells carrying replication-competent HIV-1: Potential role in latent reservoir dynamics. J Exp Med 2017, 214:959-972.

Hsu JM, van Besien K, Glesby MJ, et al. HIV-1 remission with CCR5Δ32Δ32 haplo-cord transplant in a US woman: IMPAACT P1107. Abstract 65, CROI 2022, virtual meeting.

Huang SH, Ren Y, Thomas AS, et al. Latent HIV reservoirs exhibit inherent resistance to elimination by CD8+ T cells. J Clin Invest 2018, 128:876-889.

Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL, et al. The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T-cell recovery: a randomized trial. Blood 2013, 121:4635-46.

Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med 2009, 360:692-8.

Jardine JG, Ota T, Sok D, et al. HIV-1 VACCINES. Priming a broadly neutralizing antibody response to HIV-1 using a germline-targeting immunogen. Science 2015;349:156-61.

Jensen B-E, Knops E, Lübke N, et al. Analytic treatment interruption (ATI) after allogeneic CCR5-d32 HSCT for AML in 2013. Abstract 394LB, CROI 2019, Seattle.

Jiang C, Lian X, Gao C, et al. Distinct viral reservoirs in individuals with spontaneous control of HIV-1. Nature 2020, 585:261-267.

Julg B, Dee L, Ananworanich J, et al. Recommendations for analytical antiretroviral treatment interruptions in HIV research trials-report of a consensus meeting. Lancet HIV 2019; 6:e259-e268.

Julg B, Liu PT, Wagh K, et al. Protection against a mixed SHIV challenge by a broadly neutralizing antibody cocktail. Sci Transl Med 2017, 9(408).

Karpinski J, Hauber I, Chemnitz J, et al. Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity. Nat Biotechnol 2016; 34:401-9.

Koelsch KK, Rasmussen TA, Hey-Nguyen WJ, et al. Impact of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on the HIV Reservoir and Immune Response in 3 HIV-Infected Individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2017, 75:328-337.

Kroon E, de Souza M, Chottanapund S, et al. Prersistent detection of HIV RNA+ cells with ART started in Fiebig 1&2 vs Fiebig 3-5. Abstract 66, 25th CROI 2018, Boston

Ledford H. HIV rebound dashes hope of 'Mississippi baby' cure. Nature doi:10.1038/nature.2014.15535

Lee GQ, Orlova-Fink N, Einkauf K, et al. Clonal expansion of genome-intact HIV-1 in functionally polarized Th1 CD4+ T cells. J Clin Invest 2017, 127:2689-2696.

Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. Lancet 2005, 366: 549-55.

Leth S, Schleimann MH, Nissen SK et al. Combined effect of Vacc-4x, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor vaccination, and romidepsin on the HIV-1 reservoir (REDUC): a single-arm, phase 1B/2A trial. Lancet HIV 2016; 3:e463-72.

Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? AIDS 2011, 25:885-97.

Lindkvist A, Edén A, Norström MM, et al. Reduction of the HIV-1 reservoir in resting CD4+ T-lymphocytes by high dosage intravenous immunoglobulin treatment: a proof-of-concept study. AIDS Res Ther 2009, 6:15.

Llibre JM, Buzón MJ, Massanella M, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. Antivir Ther 2012, 17:355-64

Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, et al. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. Curr Opin Virol 2019, 38:31-36.

Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. Sci Transl Med 2015, 319ra206.

Maldarelli F, Palmer S, King MS, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. PLoS Pathog 2007, 3:e46.

Markowitz M, Evering TH, Garmon D et al. A randomized open-label study of three- versus five-drug combination antiretroviral therapy in newly HIV-1 infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 [Epub ahead of print]

Martin GE, Gossez M, Williams JP, et al. Post-treatment control or treated controllers? Viral remission in treated and untreated primary HIV infection. AIDS 2017; 31:477-484.

Massanella M, Richman DD. Measuring the latent reservoir in vivo. Biochem Pharmacol 2016, 106:30-45.

McMahon DK, Zheng L, Cyktor JC, et al. A Phase 1/2 Randomized, Placebo-Controlled Trial of Romidespin in Persons With HIV-1 on Suppressive Antiretroviral Therapy. J Infect Dis 2021, 224:648-656.

McMahon JH, Evans VA, Lau JSY, et al. Neurotoxicity with high-dose disulfiram and vorinostat used for HIV latency reversal. AIDS. 2022 Jan 1;36(1):75-82.

McManus WR, Bale MJ, Spindler J et al. No evidence for ongoning HIV replication in lymph nodes during suppressive ART. Abstract 70, 25th CROI 2018, Boston

Moyano A, Ndung'u T, Mann JK. Determinants of natural HIV-1 control. AIDS Rev 2021 Jan 12.

Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. AIDS 2007;21:2315-21.

Pegu A, Asokan M, Wu L, et al. Activation and lysis of human CD4 cells latently infected with HIV-1. Nat Commun 2015 Oct 20;6:8447.

Pegu A, Xu L, DeMouth ME, et al. Potent anti-viral activity of a trispecific HIV neutralizing antibody in SHIV-infected monkeys. Cell Rep 2022, 38:110199.

Persaud D, Gay H, Ziemniak C, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. N Engl J Med. 2013, 369:1828-35.

Ramadoss NS, Zhao NQ, Richardson BA, Grant PM, Kim PS, Blish CA. Enhancing natural killer cell function with gp41-targeting bispecific antibodies to combat HIV infection. AIDS 2020, 34:1313-23

Rasmussen TA, Ahuja SK, Kuwanda L, et al. Antiretroviral initiation at ≥800 CD4+ cells/ mm 3 associated with lower HIV reservoir size. Clin Infect Dis 2022:ciac249.

Rasmussen TA, McMahon JH, Chang JJ, et al. The effect of antiretroviral intensification with dolutegravir on residual virus replication in HIV-infected individuals: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet HIV 2018; 5:e221-e230.

Rasmussen TA, Schmeltz Søgaard O, Brinkmann C, et al. Comparison of HDAC inhibitors in clinical development: Effect on HIV production in latently infected cells and T-cell activation. Hum Vaccin Immunother 2013, 9(5).

Routy JP, Tremblay CL, Angel JB, et al. Valproic acid in association with highly active antiretroviral therapy for reducing systemic HIV-1 reservoirs: results from a multicentre randomized clinical study. HIV Med 2012, 13:291-6

Sáez-Cirión A, Bacchus C, Lodiueloux L, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Pathog 2013, 9:e1003211.

Sahu GK, Sango K, Selliah N, et al. Anti-HIV designer T cells progressively eradicate a latently infected cell line by sequentially inducing HIV reactivation then killing the newly gp120-positive cells. Virology 2013, 446:268-75.

Shen L, Peterson S, Sedaghat AR, et al. Dose-response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. Nat Med 2008, 14:762-6.

Sigal A, Kim JT, Balazs AB, et al. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. Nature 2011, 477:95-8.

Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med 2003;9:727-728.

SPARTAC Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. N Engl J Med 2013, 368:207-17.

Sung JA, Pickeral J, Liu L, et al. Dual-Affinity Re-Targeting proteins direct T cell-mediated cytolysis of latently HIV-infected cells. J Clin Invest 2015, 125:4077-90

Søgaard OS, Graversen ME, Leth S, et al. The Depsipeptide Romidepsin Reverses HIV-1 Latency In Vivo. PLoS Pathog 2015, 11:e1005142.

Tebas P, Stein D, Tang WW et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. N Engl J Med. 2014, 370:901-10.

Turk G, Seiger K, Lian X, et al. A Possible Sterilizing Cure of HIV-1 Infection Without Stem Cell Transplantation. Ann Intern Med 2022, 175:95-100.

Tyagi M, Iordanskiy S, Ammosova T, et al. Reactivation of latent HIV-1 provirus via targeting protein phosphatase-1. Retrovirology 2015, 12:63.

Vieira VA, Zuidewind P, Muenchhoff M, et al. Strong sex bias in elite control of paediatric HIV infection. AIDS 2019; 33:67-75.

Wang Z, Simonetti FR, Siliciano RF, Laird GM. Measuring replication competent HIV-1: advances and challenges in defining the latent reservoir. Retrovirology 2018, 15:21.

Winckelmann A, Barton K, Hiener B, et al. Romidepsin-induced HIV-1 viremia during effective antiretroviral therapy contains identical viral sequences with few deleterious mutations. AIDS 2017, 31:771-779.

Xu L, Wang J, Liu Y, et al. CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2019; 381:1240-1247.

Yang H, Buisson S, Hancock G, et al. Elimination of Latently HIV-infected Cells from Antiretroviral Therapy-suppressed Subjects by Engineered Immune-mobilizing T-cell Receptors. Mol Ther 2016; 24:1913-1925.

York J, Gowrishankar K, Micklethwaite K, Palmer S, Cunningham AL, Nasr N. Evolving Strategies to Eliminate the CD4 T Cells HIV Viral Reservoir via CAR T Cell Immunotherapy. Front Immunol. 2022 Apr 29;13:873701.

Yukl SA, Boritz E, Busch M, et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. PLoS Pathog 2013, 9:e1003347

Zerbato JM, Purves HV, Lewin SR, Rasmussen TA. Between a shock and a hard place: challenges and developments in HIV latency reversal. Curr Opin Virol. 2019 Oct;38:1-9.

Zhu W, Lei R, Le Duff Y, et al. The CRISPR/Cas9 system inactivates latent HIV-1 proviral DNA. Retrovirology 2015 Feb 27;12:22.

5.5. Wann mit ART anfangen?

CHRISTIAN HOFFMANN

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer ART wurde über viele Jahre sehr emotional diskutiert. Etwaige Nebenwirkungen antiretroviraler Substanzen mussten gegen das potentielle AIDS-Risiko ohne ART abgewogen werden. CD4-Zellen und Viruslast waren wichtige Entscheidungshilfen. Spätestens durch die in 2015 veröffentlichten Ergebnisse der START-Studie hat sich dies geändert. Die früher „wichtigste Frage in der HIV-Medizin" (Anthony Fauci) ist seither mittlerweile einfach zu beantworten: **Allen Menschen mit HIV, auch asymptomatischen, ist unabhängig von den CD4-Zellen oder der Viruslast eine ART zu empfehlen**. Kleine semantische Differenzierungen halten einige Leitlinien, darunter die Deutsch-Österreichischen, dennoch weiterhin parat: Oberhalb von 500 CD4-Zellen wird aus der nachdrücklichen Empfehlung, dass eine Therapie erfolgen „soll" ein etwas schwächeres „sollte" (DÖ 2019). Bei normalen CD4-Zellen gilt eine ART statt als „eindeutig indiziert" nur noch als „indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar". Die traditionell eher zurückhaltenden Europäischen EACS-Leitlinien erlauben eine Ausnahme noch bei Personen mit hohen und stabilen CD4-Zellen sowie niedriger Viruslast von weniger als 1.000 Kopien/ml.
Die Unterschiede zwischen „soll" und „sollte" sind in der Praxis freilich meist nicht relevant. Entscheidend ist heute eigentlich nur noch die Bereitschaft der Patientin oder des Patienten, mit einer ART zu beginnen. Dabei ist auch heutzutage immer noch mitunter Überzeugungsarbeit zu leisten. Es gibt immer noch Menschen mit erheblichen Vorbehalten gegenüber einer antiretroviralen Therapie.

Wie hoch ist das Progressions-Risiko?

Es ist recht einfach: Je höher die Viruslast, umso schneller sinken die CD4-Zellen (COHERE 2014). Je niedriger und je höher die Viruslast, desto höher ist auch das AIDS-Risiko (Mellors 1997, Lyles 2000). Es kann sinnvoll sein, sich das aktuelle AIDS-Risiko zu vergegenwärtigen, sofern keine ART begonnen wird. In Tabelle 5.1 sind (ausgewählte) Risiken aufgeführt, die Daten stammen aus über 3.000 Personen aus der „Prä-HAART-Ära" (Phillips 2004). Die Spannbreite des Progressionsrisikos, lediglich berechnet aus Alter, CD4-Zellzahl und Viruslast, ist hoch.

Tabelle 5.1: Das prozentuale Risiko, innerhalb von 6 Monaten *ohne Therapie* an AIDS zu erkranken, nach Alter, Höhe der Viruslast und CD4-Zellen (Daten aus der „Prä-HAART-Ära")

	100 CD4/µl	200 CD4/µl	350 CD4/µl
35 Jahre			
Viruslast 10.000 Kopien/ml	5,3	2,0	1,1
Viruslast 100.000 Kopien/ml	10,6	4,1	2,3
55 Jahre			
Viruslast 10.000 Kopien/ml	10,7	4,6	1,8
Viruslast 100.000 Kopien/ml	20,5	9,2	3,6

Aus: Phillips A, CASCADE Collaboration. AIDS 2004, 18:51-8.

Aber auch nach Beginn mit ART bleiben unterschiedliche Risiken bestehen, wie Tabelle 5.2 für verschiedene Altersgruppen zeigt. Die Daten für diese Kalkulationen wurden aus 12 Kohorten in Europa und Nordamerika generiert, in denen über 20.000 Personen 1995–2003 eine ART begonnen hatten (May 2007).
Zu beachten ist, dass die Risiken nur für asymptomatische PatientInnen ohne intravenösen Drogenkonsum gelten, andernfalls können die Progressionsrisiken zum Teil

deutlich ansteigen. Auf der anderen Seite ist es angesichts der noch aus den ART-Anfängen stammenden Daten denkbar, dass die Risiken heute, in Zeiten moderner Kombinationen, niedriger sind. Auch der Umstand, dass Unterbrechungen der ART nicht berücksichtigt wurden, könnte dazu führen, dass das Progressionsrisiko überschätzt wird. Die angegebenen Risiken sind somit nur grobe Richtwerte, können eine Argumentationshilfe sein. Andererseits sollte man die PatientInnen auch nicht verängstigen oder unter Druck setzen.

Tabelle 5.2: Das prozentuale Risiko, innerhalb des nächsten Jahres (in Klammern: innerhalb der nächsten 5 Jahre) *nach Beginn mit ART* an AIDS zu erkranken oder zu sterben. Risiko gilt für PatientInnen ohne AIDS und ohne intravenösen Drogenkonsum

	<25 CD4/µl	25–49 CD4/µl	50–99 CD4/µl	100–199 CD4/µl	200–350 CD4/µl	>350 CD4/µl
16–29 Jahre						
VL<100.000	10 (19)	8 (17)	7 (16)	5 (11)	2 (7)	2 (6)
VL>100.000	12 (23)	10 (21)	9 (19)	6 (13)	3 (8)	2 (7)
30–39 Jahre						
VL<100.000	12 (22)	10 (19)	8 (18)	5 (12)	3 (8)	2 (6)
VL>100.000	14 (26)	12 (23)	10 (22)	6 (15)	3 (10)	2 (8)
40–49 Jahre						
VL<100.000	13 (25)	11 (22)	10 (20)	6 (14)	3 (9)	2 (7)
VL>100.000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4 (11)	3 (9)
ab 50 Jahre						
VL<100.000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4 (11)	3 (9)
VL>100.000	19 (35)	16 (31)	14 (29)	9 (21)	5 (13)	3 (11)

VL = Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml) Aus: http://www.art-cohort-collaboration.org

Wichtig ist, dass bei allen asymptomatischen PatientInnen mit guten Werten diese trotzdem regelmäßig kontrolliert werden – insbesondere wenn die Entscheidung vorerst gegen eine ART fällt. Daten aus der COHERE-Datenbank von 34.384 therapienaiven Personen beschreiben gut den Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion. Der durchschnittliche CD4-Zell-Abfall lag bei 78 (95 % Konfidenzintervall –80 bis –76) Zellen/µl pro Jahr. Er ist eng assoziiert mit der Viruslast. Pro Logstufe höherer Viruslast kommen 38 CD4-Zellen/µl pro Jahr hinzu (COHERE 2014). Keine Assoziation besteht mit Geschlecht, ethnischer Herkunft oder Drogenabusus bzw. Transmissionsweg. Die Viruslast stieg übrigens über die Jahre leicht an.
Interessanterweise wurde Anfang 2022 eine außergewöhnliche Virusvariante beschrieben („VB“), die seit Jahren in den Niederlanden zirkuliert (Wymant 2022). Bei mehr als hundert Personen fiel die Zahl der CD4-Zellen doppelt so schnell wie erwartet. Diese Viruslinie des Subtyps B, die offenbar um die Jahrtausendwende de novo entstanden ist, weist umfangreiche Veränderungen im Genom auf. In Deutschland scheint die Variante noch nicht angekommen zu sein. Auch bei dieser Variante sollte natürlich so schnell wie möglich mit einer ART begonnen werden.

Erfahrungen aus der Praxis

Die Behandlungspraxis hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert. In Europa hatte sich die mediane CD4-Zahl zu ART-Beginn lange Jahre etwa bei 200/µl eingependelt, nachdem sie 1998 noch bei 270/µl gelegen hatte (May 2006). In den letzten Jahren ist ein gegenläufiger Trend zu beobachten, das Pendel schwingt zurück – angesichts der immer besseren, verträglicheren Medikamente wird früher begonnen. In

der deutschen PROPHET-Studie, die knapp 450 therapienaive PatientInnen aus fast 30 Schwerpunktzentren in den Jahren 2014/15 aufnahm, lagen die CD4-Zellen im Median bei Therapiebeginn immerhin schon etwas über 350/µl. In Ressourcen-armen Ländern haben die meisten PatientInnen bei Therapiebeginn allerdings weiterhin deutlich unter 200 CD4-Zellen/µl (Mugglin 2012). In Europa fangen vor allem männliche Migranten später mit einer ART an (COHERE 2017).

Vor jeder ART sollte geklärt werden, ob der Betroffene wirklich dazu bereit ist. Mitunter wird die Entscheidung vorschnell getroffen. Oft ist Zeit. Nicht immer ist das AIDS-Risiko bedrohlich hoch. Einem Menschen mit HIV bei der ersten Vorstellung gleich eine ART zu verschreiben, kann unklug sein. Man sollte sich ein Bild von der individuellen Situation des Betroffenen machen und versuchen, etwas über Lebensweise und Motive zu erfahren, warum er zum Arzt gegangen ist und was eigentlich erwartet, erhofft wird. Oft kommt es auch vor, dass PatientInnen falsche Vorstellungen hegen. Nicht jeder weiß, dass die ART lebenslang einzunehmen ist. Mit ein paar Wochen ist es nicht getan. Insbesondere Menschen aus anderen Kulturen ist das oft schwer vermittelbar. Wichtig ist die Frage nach Sexualpartnern, auch ein etwaiger Kinderwunsch sollte zur Sprache kommen. Gibt es einen negativen Partner oder Partnerin? Die ART bietet den besten Schutz, viele Menschen motiviert dies mehr zum Therapiebeginn als alles andere (siehe Kapitel *ART und Prävention*). In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wurde 2013 erstmals der Aspekt „Reduktion der Infektiosität" aufgenommen. Dies ist längst ein Grund geworden, eine ART zu beginnen – mitunter sogar der wichtigste.

Wenn ein Urlaub ansteht, kann, sofern die Werte nicht zu schlecht sind, gewartet werden, da Therapieerfolg und Nebenwirkungen aus der Ferne nicht überwacht werden können. Andererseits schieben PatientInnen bisweilen immer wieder neue Begründungen vor (beruflicher Stress, Prüfungen, Arbeitswechsel). Viele haben Angst vor AIDS, aber oft genauso große Angst vor der Therapie („Pillen sind der Anfang vom Ende!"). Oft bestehen absurde Vorstellungen – der Beginn einer Therapie bedeutet nicht, dass man täglich Infusionen bekommt und arbeitsunfähig wird! Was eine ART ungefähr bedeutet, sollte daher jedem Menschen mit HIV auch dann klargemacht werden, selbst wenn er zunächst noch keine möchte.

Es macht zudem Sinn, gerade mit zögerlichen Charaktern rechtzeitig individuelle Schwellenwerte zu definieren. Vielen Menschen ist gut zu vermitteln, dass die sofortige ART auch eine strategische Entscheidung ist. Ist an Lebensqualität wirklich soviel gewonnen, um jetzt ein AIDS-Risiko einzugehen (mag es auch jetzt noch niedrig sein)? Schon bei einer mittleren Viruslast liegt der CD4-Zellabfall zwischen 50 und 100 Zellen/µl pro Jahr – was wird durch ein, zwei oder drei therapiefreie Jahre, die man jetzt bei vielleicht aktuell 500–600 CD4-Zellen/µl noch „herausholen" kann, über einen Zeitraum von zwanzig oder dreißig Jahren tatsächlich an Langzeittoxizitäten eingespart? Wird es im Jahr 2040 oder 2050 wirklich noch relevant sein, ob 2023 oder 2025 mit einer Therapie begonnen wurde? Wahrscheinlich nicht. Vielen leuchtet das ein.

PatientInnen sollte grundsätzlich das Gefühl gegeben werden, dass sie in den Entscheidungsprozess mit eingebunden sind. Es kann sinnvoll sein, die PatientInnen mehrfach einzubestellen, um sie emotional auf die ART vorzubereiten. Nur zwei Situationen bilden eine Ausnahme: die akute HIV-Infektion (siehe das entsprechende Kapitel) und ein schwerer Immundefekt (siehe unten). Aber: auch dann geht es nicht um ein, zwei Tage, auch dann will eine Therapie vorbereitet sein. Kommt der Betroffene überhaupt wieder? Wir beginnen in diesen Fällen mit einer PCP-Prophylaxe und nutzen die ersten Tage für Untersuchungen (Funduskopie! Röntgen-Thorax, Sonografie) und Informationsgespräche, in denen geklärt wird, ob auch eine klinische Studie in Frage kommt. Auch sollte man sich ein Bild von der psychosozialen

Situation machen. Bedürfnisse hinsichtlich der Pillenzahl und der Einnahmemodalitäten sollten angesprochen werden. Erst wenn diese Dinge geklärt sind, wird mit der ART begonnen.

Praktische Hinweise zum Therapiebeginn

Unterhalb von 500 CD4-Zellen/µl und bei AIDS

- IIMMER Therapie. Je niedriger die CD4-Zellen, umso zügiger!
- Sich Zeit nehmen, um den Betroffenen kennen zu lernen (warum kommt er/sie so spät?), zu untersuchen, aufzuklären und bei sehr schlechten CD4-Zellen (<200 CD4-Zellen/µl) Prophylaxen zu beginnen
- Ängste und Vorbehalte vor der Therapie ansprechen
- Bei >200 CD4-Zellen/µl ist etwas mehr Zeit, man sollte sich aber auch nicht ewig vertrösten lassen (vorher noch „Urlaub" etc.)

Oberhalb von 500 CD4-Zellen/µl, wenn der Patient oder die Patientin zögert

- Auch hier rechtzeitig über ART sprechen, Modalitäten erklären (Tablettenzahl)
- Schwellenwerte für den Beginn festlegen (nach alten Leitlinien z.B. 350/µl)
- Nicht nur die absoluten CD4-Zellen bewerten – auch auf andere individuelle Faktoren achten: Verlauf? Rascher Abfall? Koinfektion? Alter >50? Malignome? Schwangerschaft? Dann ART umso energischer empfehlen!
- Gibt es einen HIV-negativen Partner? Kinderwunsch? Auch über die sinkende Infektiösität unter ART sprechen – das kann ein guter Grund für ART sein
- Rechtzeitig prüfen, ob eine klinische Studie in Frage kommt!

Asymptomatische PatientInnen unter 500 CD4-Zellen/µl

Bei dieser Gruppe empfehlen alle Leitlinien mit Nachdruck einen Therapiebeginn. Auch wenn das Erkrankungsrisiko zumindest oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl insgesamt recht gering ist – man sollte sich oberhalb dieser Grenzen nicht in Sicherheit wiegen. Wir haben PatientInnen gesehen, die fast noch normalen Werten ein Kaposi-Sarkom, eine PML oder ein Lymphom entwickelt haben. Auch in der START-Studie traten einige AIDS-Ereignisse bei hohen CD4-Zellen auf.

Es genügt ein Blick in den oben beschriebenen Kalkulator (May 2007): Ein 45jähriger, asymptomatischer Patient mit 200–350 CD4-Zellen/µl, einer Viruslast unter 100.000 Kopien/ml und ohne Drogenkonsum hat nach ART-Beginn ein AIDS/Sterbe-Risiko nach fünf Jahren von 8,7 %. Bei über 350 CD4-Zellen/µl zu ART-Beginn verringern sich die Risiken auf 7,3 %. Ist der Patient über 50 Jahre alt und liegt die Viruslast über 100.000 Kopien/ml, verringert sich das Fünfjahresrisiko von 13,1 % auf 11,0 %. Diese „Reduktion" um 1–2 % mag auf den ersten Blick marginal erscheinen. Und dennoch: In der heutigen Zeit gut verträglicher ART ist ein solches Risiko, an AIDS zu erkranken oder zu sterben, relevant geworden. Die 1–2 % sind vermeidbar geworden. Sie sind unnötig.

Viel beachtete Daten vor START lieferte HTPN-052, eine Studie an insgesamt 1763 HIV-diskordanten Paaren in USA, Afrika und Asien. Die HIV-infizierten PartnerInnen mussten antiretroviral unbehandelt sein und CD4-Zellen zwischen 350 und 550/µl haben. Sie wurden randomisiert, entweder sofort oder erst bei Absinken der CD4-Zellen unter 250/µl oder dem Auftreten von AIDS mit ART zu beginnen (Cohen 2011, Grinsztejn 2014). Obwohl die HIV-Transmissionen der primäre Endpunkt waren, waren in einer Zwischenauswertung schwere Erkrankungen und Todesfälle in der Gruppe der sofortigen ART erniedrigt (57 versus 77, p=0,07). Bei den AIDS-Fällen war der Unterschied signifikant (40 versus 61, p=0,03). Allerdings wurde dieser Unterschied vor allem durch extrapulmonale Tuberkulosen verursacht (17 versus 34), die zudem zumeist in Indien beobachtet wurden.

Asymptomatische PatientInnen über 500 CD4-Zellen/µl

Die WHO oder US-Leitlinien empfehlen auch bei noch normalem Immunstatus (in den meisten Laboren oberhalb 500 CD4-Zellen/µl) uneingeschränkt den ART-Beginn. Nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ist eine ART „indiziert, ein Abwarten jedoch vertretbar" (DÖ 2019) – es wird also eine Hintertür offen gehalten, die den Beteiligten zumindest noch einen gewissen Spielraum lässt. Durch folgende Zusatzkriterien wird die Indikation allerdings eindeutiger:

- Viruslast über 100.000 Kopien/ml
- HCV- oder HBV-Koinfektion
- Schwangerschaft
- Alter über 50 Jahre
- Framingham-Score über 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre
- Rasch sinkende CD4-Zellzahl
- (Wunsch nach) Reduktion der Infektiosität

Es scheint auch oberhalb von 500 CD4-Zellen/µl schon ein eng mit den CD4-Zellen zusammenhängendes Risiko für AIDS oder Tod zu bestehen. In einer großen britischen Kohorte therapienaiver Personen betrug das Risiko pro 1.000 Personenjahre 24,9 bei 350–499 CD4-Zellen/µl, verglichen mit 15,4 bei 500–649 und 9,6 bei mehr als 650 CD4-Zellen/µl. Um den optimalen Therapiebeginn bei normalem Immunstatus gab es dennoch lange eine emotionale Debatte, auch angesichts widersprüchlicher Daten aus Kohorten-Studien. Im Gegensatz zu einer US-Studie (Kitahata 2009) hatten europäische Studien keinen Vorteil einer ART oberhalb von 450–500 CD4-Zellen/µl gezeigt (Sterling 2003, Sterne 2009).

START-Studie

Wohl selten hatte eine Studie einen solchen Einfluss auf die HIV-Therapie genommen: START, kurz für „Strategic Timing of Antiretroviral Therapy". Seit 2009 waren insgesamt 4.685 ansonsten gesunde HIV-infizierte Personen mit über 500 CD4-Zellen/µl auf zwei Strategiearme randomisiert worden. Die eine Hälfte begann sofort mit einer individuell ausgewählten ART (die Regime enthielten in 89 % TDF und in 62 % Efavirenz), die andere wartete, bis die CD4-Zellen unter den bis dato akzeptierten Schwellenwert von 350/µl sanken. Als primärer klinischer Endpunkt wurden nicht nur alle Todesfälle und ernste AIDS-Ereignisse (ausgeschlossen wurden Herpes-Infektionen und Soor-Ösophagitis, gewertet dagegen Hodgkin-Lymphome) definiert, sondern auch Nicht-AIDS-Ereignisse wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Nieren- und Leber-Dekompensationen und Krebserkrankungen.

Die Ergebnisse waren in ihrer Klarheit überraschend: PatientInnen im verzögerten Therapiearm entwickelten mehr AIDS, aber auch mehr ernste Nicht-AIDS-definierende Ereignisse, die Hazard Ratio zugunsten der frühen ART lag bei 0,28 beziehungsweise 0,61. Trotz der insgesamt niedrigen Inzidenzen waren die Unterschiede so evident, dass die randomisierte Phase im Mai 2015 nach einer Beobachtung von nur drei Jahren vorzeitig beendet wurde. Das Monitoring-Board befand, dass die ursprüngliche Frage der Studie mit diesen Ergebnissen eindeutig beantwortet worden war und empfahl fürderhin allen Menschen mit HIV eine ART.

Egal, ob männliche oder weibliche, junge oder alte, schwarze oder weiße Patienten – alle profitierten von der frühen ART. Interessanterweise zeigte sich der Benefit durch auch bei sehr hohen CD4-Zellen und auch bei niedriger Viruslast unter 5.000 Kopien/ml. In einer neueren Subanalyse verschwand der Benefit aber bei einer Viruslast unter 3.000 Kopien. Aber auch diese PatientInnen hatten eine signifikant höhere CD4-Zellzahl (Sereti 2019).

Tabelle 5.3: Ereignisse in START, jeweils auf 100 PatientInnenjahre (INSIGHT 2015)

	Sofort ART n=2326	Verzögert n=2359	Hazard Ratio*, p-Wert
Primärer Endpunkt (siehe Text)	0,60 (42)	1,38 (96)	0,43 (0,30–0,62), p<0,001
Ernstes AIDS-Ereignis	0,20 (14)	0,72 (50)	0,28 (0,15–0,50), p<0,001
Ernstes Non-AIDS-Ereignis	0,42 (29)	0,67 (47)	0,61 (0,38–0,97), p=0,04
Todesfälle	0,17 (12)	0,30 (21)	0,58 (0,28–1,17), p=0,13

*in Klammern jeweils die absoluten Zahlen bzw. das 95 % Konfidenzintervall

Die AIDS-Ereignisse waren insgesamt selten, traten in beiden Armen auch bei sehr hohen CD4-Zellen auf und waren vor allem Lymphome, Kaposi-Sarkome und Tuberkulosen (41/50 im verzögerten Arm versus 10/14 im sofortigen Arm). 16/26 (62 %) der Tuberkulosen wurden in Afrika beobachtet. Tumorerkrankungen machten einen relevanten Teil der Non-AIDS-Ereignisse aus (18/47 versus 9/29). 22/27 (81 %) dieser Tumore wurden in Australien, Europa und den USA beachtet, ebenso 19/26 (73 %) der kardiovaskulären Erkrankungen. Diese unterschieden sich allerdings nicht zwischen beiden Strategiearmen, wahrscheinlich auch aufgrund des jungen Alters der PatientInnen (36 Jahre zur Baseline). Mortalität insgesamt, aber auch schwere Grad IV-Ergebnisse waren in beiden Armen gleich häufig.

START birgt schon angesichts der schieren Größe der Studie eine Fülle weiterer interessanter Daten, die den Benefit einer frühen ART auch hinsichtlich anderer Aspekte untersuchen. Eine Vielzahl von Subanalysen laufen immer noch, vorläufige Daten ergaben einen Benefit hinsichtlich Lebensqualität (Lifson 2017), bakterieller Infektionen und infektionsassoziierter Tumoren. Kein Vorteil wurde bei anderen Krebsarten und hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoscores (Baker 2017) oder neurokognitiver Tests gesehen. Ein gewisser Nachteil der sofortigen Therapie zeigte sich stattdessen durch einen vermehrten Abfall der Knochendichte während des ersten Jahres unter ART (Hoy 2017).

Erste Subanalysen legen derweil nahe, dass der positive Effekt der ART möglicherweise in der ersten Publikation noch deutlich unterschätzt wurde (Sharma 2019). In START waren bekanntlich viele langjährig stabile PatientInnen eingeschlossen worden, was an sich ja eine Selektion bedeutet (Menschen, die ohne ART stabil sind). Eine neuere Analyse des verzögerten Arms zeigte nun, dass bei frisch infizierten

Leitfaden für unbehandelte PatientInnen

- Fallen die CD4-Zellen, und wenn ja, wie schnell? → immer auch relative Werte (Prozente) und CD4/8-Ratio beachten, oft schwanken die absoluten Werte
- Wie hoch ist die Viruslast, passt das Bild zusammen? → bei niedriger Viruslast (<10.000 Kopien/ml) sind „echte" CD4-Zellzahl-Abfälle eher ungewöhnlich
- Von was für Werten kommt der oder die Betroffene? → sofern die CD4-Zellen immer bei 1.000 lagen und jetzt auf 350 abgesunken ist, ist der Immundefekt wahrscheinlich deutlicher als bei jemandem, der von 450 CD4-Zellen kommt
- Wie bereit ist der Mensch für eine ART, wie gut informiert, wie adhärent ist er? → je ablehnender und ängstlicher er ist, umso mehr Zeit muss man sich lassen und umso besser den Therapiestart in Gesprächen vorbereiten
- Wie alt ist der Patient oder die Patientin? Die immunologische Regenerationskapazität nimmt mit zunehmendem Alter ab → je älter, umso früher beginnen
- Liegen nicht doch Symptome vor, die bislang unbemerkt geblieben sind → regelmäßig körperlich untersuchen! OHL, Mundsoor, Mykosen etc.?
- Ein Abfall von mehr als 50–100 CD4-Zellen/µl pro Jahr ist zu viel! In einem solchen Fall nicht zu lange warten!

PatientInnen (weniger als sechs Monate) mehr klinische Ereignisse auftraten als bei jenen, die schon länger als zwei Jahre infiziert waren.
Zusammengefasst bedeuten die START-Daten nicht, dass jeder Patient, jede Patientin unbedingt sofort eine ART bekommen MUSS. Sie ist jedoch allen zu empfehlen, da selbst bei hohen CD4-Zellen ein gewisser klinischer Benefit besteht, und man nun zumindest sicher sein kann, keinen Schaden anzurichten.

Late Presenter: AIDS und/oder unter 350 CD4-Zellen/µl

Trotz dramatisch verbesserter Behandlungsmöglichkeiten stellen sich viele Menschen erst sehr spät im Verlauf ihrer HIV-Infektion vor. Obwohl bislang nicht eindeutig definiert, hat sich dafür auch hierzulande der Begriff vom „Late Presenter" etabliert. Meistens gilt eine CD4-Zellzahl unterhalb 350/µl und/oder eine manifeste AIDS-Erkrankung bei der HIV-Diagnose als Kriterium (Antinori 2011). Was „bei der" HIV-Diagnose bedeutet, ist allerdings unterschiedlich weit gefasst und reicht von drei Monaten bis hin zu drei Jahren. Zudem unterscheiden einige Arbeiten noch die „late testers", aber auch „very late presenters" oder „long-term non-presenters".
In den USA und Europa, wahrscheinlich auch in anderen Ländern, sind noch immer rund die Hälfte der PatientInnen Late Presenter. In COHERE, einem Zusammenschluss europäischer Kohorten, wurden zwischen 2000 und 2011 insgesamt 84.524 PatientInnen beobachtet. Der Anteil mit unter 350 CD4-Zellen bei Erstvorstellung sank nur langsam, von 57 % in 2000 auf 52 % in 2010/2011 (Mocroft 2013). In einer neueren Auswertung blieb er auch zwischen 2010 und 2013 weitgehend stabil, zuletzt lag er bei 49 % (Mocroft 2015).
Der relativ hohe Schwellenwert von 350 CD4-Zellen wirft mitunter Probleme auf, da so heterogene Gruppen zusammengeführt werden. Durch die oft sehr niedrigen CD4-Zellen während der akuten HIV-Infektion werden die Zahlen wahrscheinlich etwas überschätzt (Sasse 2016), anderseits werden die Folgen des sehr späten Beginns durch diesen hohen Wert eher unterschätzt. Im Folgenden beschränkt sich der Begriff des Late Presenters daher meist auf Personen mit AIDS oder mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl.

Inzidenz und Risikofaktoren einer späten HIV-Diagnose

Wie häufig sind echte Late Presenter? Mangels einer einheitlichen Definition werden in Europa bzw. den USA Raten von 10–44 % berichtet, bei einer zumindest in einigen Ländern zuletzt leicht rückläufigen Tendenz (Tabelle 5.4).
Mit der FindHIV-Studie liegen seit Kurzem auch Daten für Deutschland vor (Valbert 2022*)*. Von insgesamt 706 Menschen, die zwischen Januar 2019 und Mai 2020 in 40 Studienzentren erstmals (innerhalb der letzten 6 Monate) als HIV-positiv diagnostiziert waren, hatten 55 % eine CD4-Zellzahl von unter 350/µl, 20 % sogar bereits eine AIDS-Diagnose.
Die Risikofaktoren für eine späte Diagnose (Tabelle 5.5) sind überall ähnlich: Höheres Lebensalter, Migration, heterosexueller Transmissionsweg. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass die Gründe vielschichtig sind. Vermutlich tragen sowohl PatientInnen (verminderter Zugang zum Gesundheitssystem, mangelnde Aufklärung, Angst vor Stigmatisierung), aber auch die Angehörigen des Gesundheitssystems (u.a. verminderte „HIV-awareness" bei bestimmten Personengruppen) dazu bei.
Zahlreiche Studien zeigten, dass selbst bei hohem Risiko immer wieder zahlreiche Gelegenheiten verpasst werden, HIV früher zu diagnostizieren (Duffus 2009, Jenness 2009). So hatten in London von 263 afrikanischen PatientInnen im Jahr vor ihrer HIV-Erstdiagnose 76 % ihre Hausärztin oder Hausarzt aufgesucht. Immerhin 38 % bzw. 15 % waren in einer Ambulanz bzw. stationär behandelt worden (Burns 2008).

Tabelle 5.4: Häufigkeit (sehr) später Diagnosen in Europa

Land	Zeitraum (n)	Definition der späten Diagnose	% (AIDS)	Trend über die Zeit
Frankreich (Delpierre 2008)	1996–2006 (6.805)	CD4 <200 Zellen/µl oder AIDS <1 Jahr	38 (17)	Abnahme von 43 auf 32 %
USA (CDC 2009)	1996–2005 (281.421)	CD4 <200 Zellen/µl oder AIDS <1 Jahr	38	Abnahme von 43 auf 36 %
Großbritannien (UK Chic 2010)	1996–2006 (15.775)	CD4 <200 Zellen/µl	27 (10)	Keine Angabe
Italien (Rafetti 2016)	1985–2013 (19.391)	CD4 <200 Zellen/µl oder AIDS <6 Mo	38	Leichte Abnahme
Niederlande (Coul 2016)	1996–2014 (20.965)	CD4 <200 Zellen/µl oder AIDS <3 Mo	35	Abnahme von 46 auf 26 %
Spanien (Rava 2021)	2004–2018 (14.876)	CD4 <200 Zellen/µl oder AIDS <6 Mo	26	Abnahme von 34 auf 24 %
Schweiz (Hachfeld 2016)	2009–2012 (1.366)	CD4 <200 Zellen/µl	25	Kein eindeutiger Trend

Erklärung: AIDS = AIDS-definierende Erkrankung. Mo = Monate.

Tabelle 5.5: Risikofaktoren für späte Diagnosen in Europa

Land (Referenz)	Risikofaktoren
USA (CDC 2009)	Männliches Geschlecht, höheres Alter, ethnische Herkunft nicht-weiß
Deutschland (Zoufaly 2011)	Höheres Alter, heterosexuelle Transmission, Migration
Frankreich (Wilson 2014)	Migration, heterosexueller Transmissionsweg, höheres Lebensalter
Italien (Rafetti 2016)	Männliches Geschlecht, höheres Alter, heterosexueller Transmissionsweg, Migration
Niederlande (op de Coul 2016)	Männliches Geschlecht, höheres Alter, heterosexueller Transmissionsweg, ausländische Herkunft
Spanien (Rava 2021)	Männliches Geschlecht, höheres Alter, IVDU oder heterosexuelle Transmission
Schweiz (Hachfeld 2016)	Weibliches Geschlecht, Herkunft Subsahara-Afrika Protektiv: Hohe Schulbildung, MSM
Belgien (Darcis 2018)	Männliches Geschlecht, Herkunft Subsahara-Afrika, Alter, heterosexuelle Transmission

Von 270 Late Presentern, die 2009-2013 im Berliner Auguste Viktoria-Klinikum aufgenommen worden waren, hatten sich 21 % zuvor mit Indikatorerkrankungen in anderen Einrichtungen vorgestellt, ohne auf HIV getestet worden zu sein (Tominski 2017). In der deutschen FindHIV-Studie sahen die StudienärztInnen in 45 % mindestens eine Chance im Gesundheitssystem, bei der die HIV-Erstdiagnose zu einem früheren Zeitpunkt hätte erfolgen können (Valbert 2022).
Ein wesentliches Augenmerk der Prävention liegt deshalb auf der früheren Identifizierung von Menschen, die noch nichts von ihrer Infektion wissen – in Deutschland wird die Zahl auf fast 10.000 geschätzt.

Morbidität, Mortalität – Die Folgen einer späten HIV-Diagnose

Bis zu 90 % der AIDS-definierenden Erkrankungen treten heutzutage bei virämischen – also meist unbehandelten – Menschen mit HIV auf. Dies gilt vor allem für klassische opportunistische Infektionen wie PCP oder CMV-Retinitis, aber auch, wenn auch weniger strikt, für die Tuberkulose oder Non-Hodgkin-Lymphome (ART CC 2009). In der deutschen Lymphom-Kohorte haben etwa zwei Drittel der PatientInnen mit neu diagnostiziertem NHL zuvor keine ART erhalten. Bei fast 40 % wurden NHL und HIV-Infektion gleichzeitig diagnostiziert (Hoffmann 2015). In einer britischen Analyse von 387 Todesfällen in den Jahren 2004/2005, war eine späte HIV-Diagnose für immerhin 24 % aller Todesfälle und für 35 % aller HIV/AIDS-bedingten Todesfälle verantwortlich (Lucas 2008). In einer Kostenanalyse erhöhten sich die Behandlungskosten bei weniger als 200 CD4-Zellen zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose um 200 % (Krentz 2004). Dies dürfte auch auf das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) zurückzuführen sein, dass bei Late Presentern häufig ist (siehe *AIDS*-Kapitel).

Es besteht kein Zweifel, dass eine späte HIV-Diagnose mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko assoziiert ist. Je schlechter die CD4-Zellen oder die CD4/CD8-Ratio bei Therapiebeginn, desto höher das Risiko (Sterne 2009, Mocroft 2013, Domínguez-Domínguez 2022). Bei Personen unter 350 CD4-Zellen war die Mortalität im ersten Jahr 10-fach erhöht, erst nach vier Jahren waren keine signifikanten Unterschiede mehr zu beobachten (Sobrino-Vegas 2016). Es steht allerdings außer Frage, dass sich in den letzten Jahren die Prognose von Late Presentern verbessert hat. In einer italienischen Studie stiegen die 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von Personen mit weniger als 200 CD4-Zellen und/oder AIDS von 63 und 17 % in 1985–1991 auf 95 und 91 % in 2004–2009 (Raffetti 2016). Auch bei Schwerkranken sollte alles versucht werden, Nihilismus ist fehl am Platz. Bei den meisten kommen Therapie und ART noch rechtzeitig! Von 270 Late Presentern mit AIDS 2009–2013 in einem Berliner Krankenhaus starben letztlich nur 6 Patienten stationär (Tominski 2017). Wenn die CD4-Zellen sehr niedrig sind, bleibt die Mortalität allerdings auch über viele Jahre erhöht (ART CC 2007, Lanoy 2007).

Die Immunrekonstitution bleibt zudem bei schlechter Ausgangslage selten vollständig – je schlechter das Immunsystem, umso unwahrscheinlicher wird eine komplette Erholung. Daran ändert auch eine langjährige Virussuppression nichts. In einer Studie an Personen, die unter ART über wenigstens vier Jahre eine konstant niedrige Viruslast von unter 1.000 Kopien/ml erreicht hatten, verfehlten 44 % der PatientInnen mit weniger als 100 CD4-Zellen/µl zum ART-Beginn auch nach 7,5 Jahren den Normalwert von 500 CD4-Zellen/µl. Bei 100–200 CD4-Zellen/µl lag die Rate immerhin noch bei 25 % (Kelley 2009). Neben niedrigen CD4-Zellen ist vor allem ein höheres Lebensalter, wie es bei Late Presentern öfters beobachtet wird, ein Risikofaktor. Mit zunehmendem Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ab, was wahrscheinlich an der Thymusdegeneration liegt (Lederman 2000, Grabar 2004). Ein später Start kann auch zur Folge haben, dass die antigenspezifische Immunrekonstitution schlecht bleibt, sowohl gegen HIV als auch gegen opportunistische Erreger. Diverse Arbeiten legen den Verdacht nahe, dass die qualitative Immunrekonstitution mit der quantitativen oft nicht Schritt hält (Gorochov 1998, Lange 2002). Es leuchtet ein: Wo einmal Wüste war, dauert es seine Zeit, bis wieder ein Blumenbeet steht. Erstmal wächst Unkraut. Die Frage ist derzeit nur: Warum geht dann das AIDS-Risiko mit steigenden CD4-Zellen so deutlich und so rasch zurück? So schlecht scheint das Unkraut dann doch nicht zu sein. Warum können sogar schwer Immunsupprimierte relativ gefahrlos ihre Prophylaxen absetzen, sobald die CD4-Zellen auf über 200/µl angestiegen sind? Die klinischen Beobachtungen sprechen – zumindest kurzfristig – eine andere Sprache. Die Relevanz einer eingeschränkten Immunrekonstitution auf lange Sicht ist ebenfalls nicht geklärt. Daten

aus der deutschen ClinSurv-Kohorte zeigten, dass ein diskordantes Ansprechen (trotz guter Virussuppression niedrige CD4-Zellen) nur in den ersten Monaten mit einem erhöhten AIDS-Risiko assoziiert ist. Bei viral gut supprimierten Personen sind die CD4-Zellen kein guter Surrogatmarker für das AIDS-Risiko mehr (Zoufaly 2012).

Im Gegensatz zum immunologischen Ansprechen ist das virologische Ansprechen bei Late Presentern übrigens meist nicht schlechter (Rava 2021). So erreichten von 760 PatientInnen mit einer AIDS-Erkrankung bei HIV-Diagnose immerhin 89 % eine Viruslast von unter 500 Kopien/ml (Mussini 2008).

Beginn mit ART – immer sofort?

Menschen mit HIV und einem schlechtem Immunstatus und/oder Symptomen sollten möglichst rasch eine ART beginnen. Lange zogen es viele BehandlerInnen vor, sich zunächst nur der OI zu widmen und mit ART noch einige Wochen zu warten, um angesichts des hohen Komplikationspotentials der OI-Therapien nicht therapeutische Optionen zu riskieren. Die erste große, randomisierte Studie dazu führte zu einem Umdenken (Zolopa 2009). In ACTG A5164 wurden 282 PatientInnen mit einer akuten OI (63 % PCP, TBC-Fälle waren ausgeschlossen) randomisiert, entweder sofort oder frühestens nach Beendigung der OI-Therapie mit einer ART zu beginnen. Im Median begann die „sofort" behandelte Gruppe 12 Tage nach Beginn der OI-Therapie mit einer ART, die „verzögert" behandelte Gruppe nach 45 Tagen. Trotz dieser kurzen Zeitspanne traten nach 48 Wochen deutliche Unterschiede zutage: in der Gruppe der sofort Behandelten traten signifikant weniger Todesfälle bzw. neue AIDS-Fälle auf. Das Risiko, die ART umstellen zu müssen, war zwar etwas erhöht, nicht jedoch die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder IRIS-Fälle. Die AutorInnen folgerten, dass bei Personen mit akuten OI (zumindest der PCP) unverzüglich die ART einzuleiten ist. Eine Studie aus Deutschland fand keine relevanten Unterschiede bei PCP und Toxoplasmose, allerdings waren die Fallzahlen angesichts der schleppenden Rekrutierung zu klein (Schäfer 2019).

Bei der Tuberkulose haben sich mindestens fünf randomisierte Studien der Frage des optimalen Zeitpunktes der ART gewidmet (Abdool 2011, Blanc 2011, Havlir 2011, Török 2011, Wondwossen 2012). Wesentliche Resultate: Durch eine sofortige Therapie wird die Mortalität und auch die AIDS-bedingte Morbidität nicht wesentlich verbessert. Eine Ausnahme scheinen lediglich Personen zu sein, deren CD4-Zellen zur TBC-Diagnose unterhalb von 50 Zellen/µl liegen. In diesen Fällen ist der sofortige Beginn unbedingt zu empfehlen. Zu beachten ist bei sofortigem Beginn immer das Risiko der paradoxen TBC-Verschlechterung im Rahmen eines IRIS, das in einigen Studien bis zu 30 % erreichte.

Negative Effekte auf das Überleben hatte der sofortige ART-Beginn bei tuberkulöser Meningitis (Török 2012). Dies gilt auch für die Kryptokokkenmeningitis (Makadzange 2010) – möglicherweise muss man je nach OI differenzieren müssen (Lawn 2011). Kontrovers diskutiert wird auch noch die Frage, ob man bei PatientInnen mit malignen Lymphomen sofort oder erst nach Abschluss der Chemotherapie eine ART beginnen soll (siehe *Lymphom*-Kapitel).

Mit welcher ART bei Late Presentern beginnen?

Eine aktive OI ist oft ein Ausschlusskriterium für klinische Studien. Menschen mit einer solchen sind somit bei der Evaluierung klinischer Wirksamkeit chronisch unterrepräsentiert. Die optimale Therapie ist daher unklar und mehr noch als bei anderen PatientInnen eine individuelle Entscheidung (Manzardo 2007), siehe dazu auch das Kapitel *Die richtige Primärtherapie*. Hinsichtlich des immunologischen Erfolgs zeigen sich bei Late Presentern keine relevanten Unterschiede zwischen NNRTI- und PI-basierten Regimen (Samri 2007). Für INSTIs spricht neben des geringen Inter-

aktionspotentials und der guten Verträglichkeit vor allem die rasche Absenkung der Viruslast. Einige Kohortenstudien zeigten klinische Vorteile mit INSTIs (Martin-Iguacel 2022), andere genau das Gegenteil (Rava 2021). Es fehlen kontrollierte, prospektive Studien. Die in diversen europäischen Ländern laufende LAPTOP-Studie, in der bei fortgeschrittenem Immundefekt oder AIDS zwischen Bictegravir und Darunavir/c randomisiert wird, wird diese Frage hoffentlich in Kürze klären.
Hinsichtlich möglicher Immunrekonstitutionssyndrome gab es einige Berichte zu einem erhöhten Risiko unter INSTIs. Eine große Metaanalyse kam jedoch kürzlich zu dem Ergebnis, dass das IRIS-Risiko insgesamt nicht höher ist als unter anderen Wirkstoffklassen (Zhao 2022).
Eine Intensivierung mit einem INSTI wie Raltegravir zusätzlich bringt nichts, wie die afrikanische REALITY-Studie an 1805 PatientInnen mit schwerem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen) eindrucksvoll bewies (Kityo 2018). Auch für Maraviroc gibt es keine Evidenz, die zusätzliche Gabe hat weder einen Effekt auf die IRIS-Rate noch auf die Immunrekonstitution (Sierra-Madera 2014, Belaunzarán-Zamudio 2017, siehe auch Kapitel 5.4).
Zusammenfassend gibt es derzeit keine Evidenz, die eine besondere ART bei Late Presentern erfordern würde. Die ART-Auswahl sollte sich an Faktoren orientieren, die auch bei anderen PatientInnen eine Rolle spielen (siehe nächstes Kapitel).

Literatur zum Therapiestart und Late Presentern

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N Engl J Med 2010, 362:697-706.

Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. HIV Med 2011, 12:61-4.

ART Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. J AIDS 2007;46:607-15.

ART-CC, Mocroft A, Sterne JA, et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. Clin Infect Dis 2009, 48:1138-51.

Baker JV, Hullsiek KH, Engen NW, et al. Early Antiretroviral Therapy at High CD4 Counts Does Not Improve Arterial Elasticity: A Substudy of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Trial. Open Forum Infect Dis 2016, 3:ofw213

Belaunzarán-Zamudio PF, Azzoni L, Canaday DH, et al. Immunologic Effects of Maraviroc in HIV-Infected Patients with Severe CD4 Lymphopenia Starting Antiretroviral Therapy: A Sub-Study of the CADIRIS Trial. Pathog Immun 2017, 2:151-177.

Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med 2011, 365:1471-81.

Burns FM, Johnson AM, Nazroo J, et al. Missed opportunities for earlier HIV diagnosis within primary and secondary healthcare settings in the UK. AIDS 2008, 22:115-22.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late HIV testing – 34 states, 1996-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009,58:661-5.

Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 2011; 365:493-505

COHERE. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4(+) cell count in antiretroviral-naive individuals. AIDS 2014, 28:1351-6.

Darcis G, Lambert I, Sauvage AS, et al. Factors associated with late presentation for HIV care in a single Belgian reference center: 2006-2017. Sci Rep 2018, 8:8594.

DÖ: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie der HIV-Infektion. Dezember 2019. www.daignet.de

Domínguez-Domínguez L, Rava M, Bisbal O, et al. Low CD4/CD8 ratio is associated with increased morbidity and mortality in late and non-late presenters: results from a multicentre cohort study, 2004-2018. BMC Infect Dis 2022, 22:379.

Duffus WA, Youmans E, Stephens T, Gibson JJ, Albrecht H, Potter RH. Missed opportunities for early HIV diagnosis in correctional facilities. AIDS Patient Care STDS 2009, 23:1025-32.

EACS: Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. October November 201520172019. http://www.eacs.eu

Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis 2008, 197:1133-44.

Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. J AIDS 2004, 36:702-713.

García-Deltoro M. Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis. AIDS Rev 2019, 21:55-64

Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. Nat Med 1998; 4: 215-21.

Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2014;14:281-290.

Hachfeld A, Ledergerber B, Darling K, et al. Reasons for late presentation to HIV care in Switzerland. J Int AIDS Soc 2015, 18:20317.

Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. NEJM 2011, 365:1482-91.

Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D, et al. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. HIV Med 2015;16:261-4.

Hoy JF, Grund B, Roediger M, et al. Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy for HIV Infection Accelerates Bone Loss Relative to Deferring Therapy: Findings from the START Bone Mineral Density Substudy, a Randomized Trial. J Bone Miner Res 2017, 32:1945-1955.

INSIGHT START Study Group, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373:795-807

Jenness SM, Murrill CS, Liu KL, Wendel T, Begier E, Hagan H. Missed opportunities for HIV testing among high-risk heterosexuals. Sex Transm Dis 2009, 36:704-10.

Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. Clin Infect Dis 2009, 48:787-94.

Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med. 2009 Apr 1.

Kityo C, Szubert AJ, Siika A, et al. Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: A randomised controlled trial. PLoS Med 2018, 15:e1002706

Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. HIV Med 2004, 5:93-8.

Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. Clin Immunol 2002, 102:154-61.

Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. Antivir Ther 2007, 12:89-96.

Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. Curr Opin Infect Dis 2011, 24:34-42.

Lifson AR, Grund B, Gardner EM, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. AIDS 2017, 31:953-963.

Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. Clin Med 2008, 8:250-2.

Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000, 181:872-880.

Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. Clin Infect Dis 2010, 50:1532-8.

Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miró JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naive HIV-infected individuals with advanced disease. J Acquir Immune Defic Syndr 2007, 46 Suppl 1:S9-18.

Martin-Iguacel R, Reyes-Urueña J, Bruguera A, et al. Determinants of long-term survival in late HIV presenters: The prospective PISCIS cohort study. EClinicalMedicine. 2022 Aug 3;52:101600.

May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. AIDS 2007;21:1185-97.

May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet 2006; 368: 451-8.

Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1997, 126:946-954.

Mocroft A, Lundgren J, Antinori A, et al. Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. Euro Surveill 2015, 20(47).

Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). PLoS Med 2013;10:e1001510.

Mugglin C, Althoff L, Wools-Kaloustian K, et al. Immunodeficiency at the Start of ART: Global View. Abstract 100, 19th CROI 2012, Seattle.

Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. AIDS 2007, 21:2315-21.

Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. AIDS 2008, 22:2461-9.

Op de Coul EL, van Sighem A, Brinkman K, et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort. BMJ Open 2016, 6:e009688.

Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. AIDS 2004, 18:51-8.

Raffetti E, Postorino MC, Castelli F, et al. The risk of late or advanced presentation of HIV infected patients is still high, associated factors evolve but impact on overall mortality is vanishing over calendar years: results from the Italian MASTER Cohort. BMC Public Health 2016, 16:878.

Rava M, Bisbal O, Domínguez-Domínguez L, et al. Late presentation for HIV impairs immunological but not virological response to antiretroviral treatment. AIDS 2021, 35:1283-1293.

Rava M, Domínguez-Domínguez L, Bisbal O, et al. Late presentation for HIV remains a major health issue in Spain: Results from a multicenter cohort study, 2004-2018. PLoS One 2021, 16:e0249864.

Samri A, Goodall R, Burton C, et al. Three-year immune reconstitution in PI-sparing and PI-containing antiretroviral regimens in advanced HIV-1 disease. Antivir Ther 2007, 12:553-8.

Sasse A, Florence E, Pharris A, et al. Late presentation to HIV testing is overestimated when based on the consensus definition. HIV Med 2016, 17:231-4.

Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, et al. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, Pneumocystis jirovecii-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). AIDS Res Ther 2019, 16:34.

Sereti I, Gulick RM, Krishnan S, et al. ART in HIV-Positive Persons With Low Pretreatment Viremia: Results From the START Trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2019, 81:456-462.

Sharma S, Schlusser KE, de la Torre P, et al. The benefit of immediate compared with deferred antiretroviral therapy on CD4+ cell count recovery in early HIV infection. AIDS 2019, 33:1335-1344

Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. Cochrane Database Syst Rev 2010, 17;(3):CD008272.

Sierra-Madero JG, Ellenberg S, Rassool MS, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chemokine Receptor 5 (CCR5) Antagonist to Decrease the Occurrence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infection: The CADIRIS Study. Lancet HIV 2014, 1:e60-e67.

Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. AIDS 2001, 15:2251-7.

Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 2009, 373:1352-63.

Tominski D, Katchanov J, Driesch D, et al. The late-presenting HIV-infected patient 30 years after the introduction of HIV testing: spectrum of opportunistic diseases and missed opportunities for early diagnosis. HIV Med 2017, 18:125-132.

Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. CID 2011, 52:1374-83.

UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Steering Committee. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. AIDS 2010, 24:723-7.

Valbert F, Wolf E, Preis S, et al. HIV-Epidemiologie in Deutschland: Späte Diagnostik. Dtsch Arztebl 2021, 118: A-1994 / B-1644.

Wilson Kd1KD, Dray-Spira R, Aubrière C, et al. Frequency and correlates of late presentation for HIV infection in France: older adults are a risk group – results from the ANRS-VESPA2 Study, France. AIDS Care 2014, 26 Suppl 1:S83-93.

Wondwossen AD, Lindquist L, Aderaye G, et al. Randomized Clinical Trial to Determine Efficacy and Safety of ART 1 Week after TB Therapy in Patients with CD4 Counts <200 Cells/µL. Abstract 144, 19th CROI 2012, Seattle.

Wymant C, Bezemer D, Blanquart F, et al. A highly virulent variant of HIV-1 circulating in the Netherlands. Science 2022, 375:540-545.

Zhao Y, Hohlfeld A, Namale P, Meintjes G, Maartens G, Engel ME. Risk of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome With Integrase Inhibitors Versus Other Classes of Antiretrovirals: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. J AIDS 2022, 90:232-239.

Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS 2009, 4:e5575.

Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. HIV Med 2012, 13:172-81.

5.6. Die richtige Primärtherapie

CHRISTIAN HOFFMANN

Angesichts der über dreißig Medikamente erscheint die Zahl möglicher Kombinationen in der Primärtherapie auf den ersten Blick kaum überschaubar. In den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen sind mindestens zehn Therapien gleichwertig „zu empfehlen", diverse weitere gelten noch als Alternativen. Schon deshalb bleibt es sinnvoll, dass therapienaive Menschen an klinischen Studien teilnehmen: nur so kann die Therapie weiter verbessert werden. Doch mitunter sind Studien nicht möglich. Für diese Fälle soll die Datenlage zusammengefasst werden.

Empfohlene Primärtherapien

Wenn man einige wenige Dinge voraussetzt, wird die scheinbar komplexe Situation rasch übersichtlicher. Gehen wir davon aus, dass auch in der Primärtherapie
1. so genannte Single-Tablet-Regime zu bevorzugen sind
2. 3TC und FTC äquivalent sind
3. Abacavir wegen des kardiovaskulären Risikos eher zu vermeiden ist
4. Nahrungsrestriktionen eher ungünstig sind

so bleiben nur noch wenige Kombinationen übrig (Tabelle 6.1). Sie bestehen aus einem Backbone mit ein oder zwei NRTIs und einer dritten Substanz und werden weiter unten ausführlich besprochen. Die dritte Substanz ist entweder mit Darunavir ein geboosterter PI, mit Doravirin ein NNRTI oder ein Integrasehemmer der zweiten Generation, und zwar Dolutegravir oder Bictegravir.

Tabelle 6.1: Sinnvolle STR-Kombinationen in der Primärtherapie (keine Rangfolge)

NRTIs	plus	**dritte Substanz**		**Handelsname**
TAF + FTC		PI:	Darunavir/c	Symtuza®
TAF + FTC		INSTI:	Bictegravir	Biktarvy®
3TC		INSTI:	Dolutegravir[1]	Dovato®
TDF + 3TC		NNRTI:	Doravirin	Delstrigo®

[1] nur bei Viruslast unter 500.000 Kopien/ml, mehr als 200 CD4-Zellen, fehlender Hepatitis B

Mit diesen vier STR lässt sich in praktisch so gut wie allen klinisch denkbaren Situationen arbeiten. Darüber hinaus sind viele andere Therapien bzw. Substanzen möglich und zum Teil auch zugelassen, sie werden allerdings in der Praxis nur noch in Ausnahmefällen gebraucht. Dazu zählen auch lang bewährte über viele Jahre empfohlene Substanzen wie Rilpivirin, aber auch Elvitegravir oder Raltegravir, deren Resistenzbarriere wahrscheinlich niedriger sind als die von Doravirin, Dolutegravir und Bictegravir. Auch das früher viel verwendete Abacavir sollte wegen des kardiovaskulären Risikos gerade auch in der Primärtherapie eher vermieden werden.

Primärtherapie praktisch – wichtige Aspekte

Eine zwingende virologische Überlegenheit einer spezifischen Kombination hat sich auch in den letzten Jahren nicht gezeigt, den *Goldstandard* gibt es nicht. Bei der Wahl spielen deshalb oft andere Dinge eine Rolle: individuelle Adhärenz, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation, aber auch individuelle Bedürfnisse sollten berücksichtigt werden. Selbst Tablettengröße oder Restriktionen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme können die Entscheidung beeinflussen.

Die richtige Primärtherapie ist von großer Bedeutung und will gut vorbereitet sein. Vor allem bei hochvirämischen PatientInnen besteht in den ersten Wochen ein relevantes Resistenzrisiko, da es einige Wochen dauert, bis die Replikation weitgehend gestoppt ist. Nicht vergessen werden sollte, dass für viele Menschen der Therapiebeginn ein einschneidendes Ereignis ist: die Erkenntnis, von nun an wahrscheinlich lebenslang behandelt zu werden, macht nervös, unsicher. Vorbehalte sind daher oft groß. Nicht selten bestehen unrealistische Vorstellungen, was eine antiretrovirale Therapie heutzutage überhaupt bedeutet.

Praktische Tipps für die erste Therapie

- Der erste Schuss sollte sitzen, d. h. die Viruslast muss unter die Nachweisgrenze – und zwar spätestens nach 3–6 Monaten!
- Ist die Patientin oder der Patient motiviert? Kommt sie/er überhaupt wieder? Ein sofortiger Beginn ist prinzipiell sinnvoll, aber selten notwendig.
- Fast immer ist Zeit – kein halbherziger Beginn! Im Zweifel lieber warten und Werte dann weiter kontrollieren.
- Die wahrscheinliche Adhärenz unbedingt offen und nicht wertend ansprechen, ebenso Arbeits- und Essens-Gewohnheiten (Schichtdienst?)
- Vor- und Nachteile (Nebenwirkungen!) verschiedener Kombinationen kann man durchaus offen besprechen – fast immer ist Zeit dafür. Jede Patientin, jeder Patient darf erfahren, warum die spezielle Therapie ausgewählt wurde.
- Begleitmedikation (und Drogenkonsum, siehe unten) erfragen – sind relevante Interaktionen zu erwarten?
- Begleiterkrankungen checken – was ist mit Leber (Hepatitis?), Niere?
- Liegt ein Resistenztest vor? Cave übertragene Resistenzen!
- Rechtzeitig prüfen, ob eine klinische Studie in Frage kommt!

Was vorab alles geklärt werden sollte

Es sind oft die kleinen Dinge, die die Entscheidung beeinflussen. Soweit wie möglich sollten PatientInnen einbezogen werden. Es hat sich bewährt, durchaus offen zu fragen: Was ist Ihnen wichtig? Wie regelmäßig essen Sie, haben Sie eine bestimmte Diät? Bereitet Ihnen die tägliche Einnahme von Tabletten grundsätzlich Probleme, oder ist es Ihnen egal, ob es eine oder drei Pillen am Tag sind? Trauen Sie sich eine sehr regelmäßige Einnahme zu oder sind Sie jemand, der das möglicherweise auch mal vergessen könnte? Wann wäre die Einnahme am Tag für Sie optimal? Wären Diarrhoen, auch nur leichter und/oder vorübergehender Art, ein großes Problem?

Tabelle 6.2: Einflussfaktoren auf die Auswahl der Primärtherapie, Unterschiede zwischen den Wirkstoffklassen. Auch die Wahl des Backbones kann eine Rolle spielen

	NNRTI DOR	PI DRV	INSTIs DTG, BIC
Tablettenzahl pro Tag	1	1	1
Einmal tägliche Gabe	ja	ja	ja
Nahrungsrestriktionen	nein	teilweise	nein
Viruslast-Senkung	mittel	oft langsam	rasch
Interaktionspotential	mittel	hoch	niedrig
Resistenzrisiko Primärtherapie	1–2 %	0 %	0 %
Hauptnebenwirkung der Klasse	Allergien	Diarrhoen	Gewichtzunahme
Bevorzugter NRTI-Backbone	TDF+3TC	TAF+FTC	TAF+FTC/3TC
Langzeit-Erfahrungen (Klasse)	>20 Jahre	>20 Jahre	5–10 Jahre

Einnahmemodalitäten

Menschen die mit HIV leben, sind heute anspruchsvoller geworden. Zu Recht. Alternativen gibt es genug. Mehrmals tägliche Einnahmen wie aus den Anfangszeiten der ART sind obsolet, die einmal tägliche Gabe eines STR die Regel. Eine lebenslange ART muss sich möglichst perfekt in den Lebensalltag einpassen. Und wenig stören. Es geht eben nicht um ein paar Monate, sondern um Jahre, um Jahrzehnte. Von den unten aufgeführten Kombinationen sollte nur der PI zu einer Mahlzeit eingenommen werden, bei den anderen drei ist das egal.

Adhärenz

Unter Compliance versteht man das Einwilligen und Akzeptieren einer Therapie durch die PatientInnen. Mitte der 90er Jahre wehte aus dem angloamerikanischen Sprachraum der Begriff „Adherence" herüber. Seither wird auch hierzulande, politisch korrekt, mehr vom Begriff der Adhärenz gesprochen. Dieser Begriff soll den Aspekt hervorheben, dass nicht nur der Patient bzw. die Patientin am Therapieversagen schuld ist. Adhärenz beinhaltet sämtliche Faktoren, die eine „Therapietreue" beeinflussen, im Sinne einer „Akzeptierbarkeit". Welchen Begriff man auch immer anwendet: der Duden kennt weder Compliance noch Adhärenz, aber Tatsache bleiben drei Dinge:

1. Bei unregelmäßiger Einnahme gerät der Therapieerfolg in Gefahr
2. Die Adhärenz wird ärztlicherseits grundsätzlich überschätzt
3. Je komplexer die Therapie, umso schlechter die Adhärenz

Kann der oder die Betroffene überhaupt selbstständig Medikamente einnehmen? Ist klar geworden, dass die ART dauerhaft eingenommen werden muss und nicht nur bis zum Ende der Packung? Dass sie nicht abgesetzt werden darf, wenn es besser geht? Dass Nebenwirkungen nicht ertragen werden müssen muss? Was ist angesichts der beruflichen, sozialen Situation realistisch?

Die Adhärenz ist die Achillesferse der ART – eine schlechte Adhärenz ist ein wichtiger Faktor für Therapieversagen und Resistenzentwicklung (Turner 2002). Von ÄrztInnen wird sie oft überschätzt (Miller 2002). Sie ist aber auch ein Faktor, den man verbessern kann! Durch eine nur partielle Virussuppression und insuffiziente Medikamentenspiegel werden Resistenzen geradezu gezüchtet. Die ART sollte konsequent eingenommen werden. Ganz oder gar nicht: Im Hinblick auf die Resistenzbildung ist es manchmal sogar besser, keine Therapie zu nehmen. Die Gründe einer schlechten Adhärenz sind komplex. Sie reichen von Überforderung mit der Einnahme (Tablettenzahl, Einnahmezeitpunkt, Nahrungsaufnahme) hin zu Nebenwirkungen bzw. der Sorge davor. Eine schlechte Arzt-Patienten-Bindung tut ein Übriges. Mitunter ist es auch nur die Hürde, regelmäßige Arztbesuche einzuhalten und sich Rezepte zu holen. Nicht jeder Mensch schafft es, dafür zu sorgen, dass immer genug Medikamente im Haus sind.

RisikopatientInnen für eine schlechte Adhärenz sind nicht nur Drogenkonsumenten, Alkoholkranke oder solche mit Nebenwirkungen. Auch depressive, alleinlebende und jüngere Menschen wurden in vielen Studien als Problemgruppen identifiziert (Glass 2006). Günstig sind dagegen die Erfahrung des Arztes oder der Ärztin, der Glauben an den Sinn der ART sowie die soziale Unterstützung. Keine Rolle scheinen dagegen Ethnie, Geschlecht oder das Erkrankungsstadium zu spielen. Weitere Einflüsse liegen in dem individuellen Weltbild von Krankheit und Gesundheit, in der Akzeptanz der Schulmedizin oder in der Angst vor Nebenwirkungen. Allerdings besteht eine große Varianz. Letztlich ist die Adhärenz im Einzelfall nur schlecht vorauszusagen; Erfahrung und Intuition bleiben gefragt.

Dass die regelmäßige Einnahme der Medikamente wichtig ist, haben unzählige Studien gezeigt. Die früher propagierte Notwendigkeit einer mindestens 95 %igen

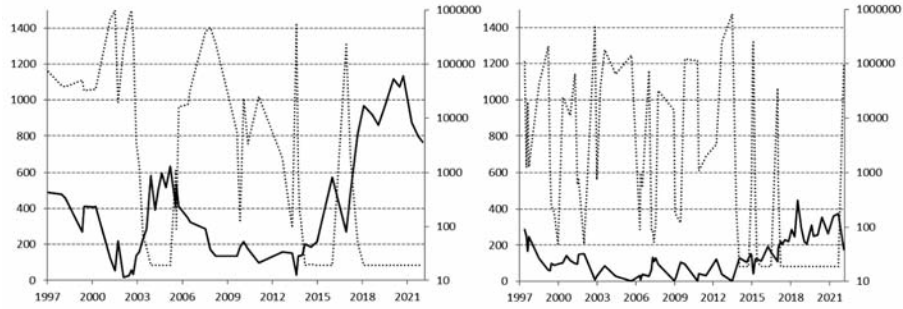


Abbildung 6.1: Zwei Fälle mit Adhärenzproblemen, CD4-Zahlen (dunkel, Primärachse links, Zellen/µl) und Viruslast (gestrichelt, Primärachse rechts, RNA-Kopien/ml). Bei beiden zunächst über viele Jahre inkonstante Einnahme der ART, hohe Viruslasten.
Links ab 2014 weitgehend konsequente Einnahme, seitdem ungewöhnlich gute Immunrekonstitution. Rechts ab 2017 erstmals gute Adhärenz, der über Jahre erreichte CD4-Zell-anstieg wurde in 2022 durch eine erneute Pause wieder größtenteils verspielt. In beiden Fällen sind inzwischen zahlreiche HIV-assoziierte Probleme und Resistenzmutationen aufgetreten.

Adhärenz (95 % der Dosen eingenommen) lässt sich allerdings nicht belegen. Substanzen wie Darunavir, Dolutegravir oder Bictegravir mit hoher Resistenzbarriere „verzeihen" wahrscheinlich deutlich mehr „Incompliance" (Nelson 2010, Bezabhe 2016). Dass die absolute Adhärenz nicht immer erforderlich ist, gerade bei langjährig behandelten PatientInnen, zeigen auch neuere Studien, in denen regelmäßige Pausen untersucht wurden. In der französischen QUATUOR-Studie (ANRS 170) wurden 647 erfolgreich behandelte PatientInnen randomisiert, ihre ART weiter täglich oder nur an 4/7 Tagen einzunehmen. Nach 48 Wochen waren in dem experimentellen Arm 95,6 % unter der Nachweisgrenze geblieben, nur bei 3/318 waren Resistenzen aufgetreten (Landman 2022). Obgleich man über ethische Aspekte eines solchen Experiments streiten kann – es zeigt, dass wiederholte Pausen bei den meisten Personen über einen längeren Zeitraum ohne Folgen bleiben können. Früher diskutierte Konzepte einer Directly-Observed-Therapy (DOT) oder auch einer DAART (directly administered antiretroviral therapy) sind daher heute meist hinfällig. Der Effekt einer DOT verschwindet überdies meist, sobald die PatientInnen wieder sich selbst überlassen werden (Berg 2011).
Eine schlechte Adhärenz bedeutet nicht nur virologisches Versagen. Sie hat auch immunologische Folgen und über die Surrogatmarker hinaus klinische Konsequenzen. PatientInnen, die mehr als 10 % ihrer Medikamente nicht einnahmen, hatten in einer spanischen Untersuchung ein fast um den Faktor 4 erhöhtes Mortalitätsrisiko (Garcia 2002). Erhöhte Mortalität und mehr Krankenhausaufenthalte fanden auch andere Studien (Wood 2004). Es ist zu vermuten, dass durch Inadhärenz das Risiko steigt, dass resistente Viren übertragen werden.
Den PatientInnen sollten die Grundzüge der Resistenzentwicklung erklärt werden. Aufklärung darüber ist und bleibt das Wichtigste (Chung 2011)! Einprägsam ist der Hinweis, dass einmal generierte Resistenzen nicht verschwinden, sondern wahrscheinlich lebenslang bestehen bleiben. In diesem Punkt besteht ein wichtiger Unterschied zu anderen chronischen Erkrankungen. Bewährt hat sich der Vergleich mit Diabetes oder Hypertonie – während es bei diesen Erkrankungen verzeihlich ist, mal eine Tablette wegzulassen, verhält es sich bei HIV anders. Blutzucker oder Blutdruck lassen sich am nächsten Tag wieder gut senken, bei HIV ist das nicht sicher. „Schludern" kann irreversible Folgen haben, und mit jeder Resistenz wird die Therapie komplizierter und schwieriger. Der Hinweis darauf sollte von Zeit zu Zeit wiederholt werden und ein Bestandteil der Routinebetreuung sein. Diverse Adhärenz-

fördernde Strategien reichen vom Einsatz zusätzlicher Krankenschwestern und der Community bis hin zu regelmäßigen SMS oder gar Anrufen. Der Effekt solcher Strategien hängt stark von individuellen Faktoren ab, andererseits können gerade bei Jüngeren Social-Media-Interventionen sinnvoll sein (Reviews: Locher 2019, Shah 2019). Hierzulande ist das alles freilich nicht praktikabel – und bei guter Aufklärung meist auch unnötig. Die Effekte dieser Interventionen sind begrenzt. Bewährt haben sich dagegen Sprechstunden, wie sie von einigen AIDS-Hilfen angeboten wird. Als positives Beispiel sei die Münchner Therapie-Hotline empfohlen: therapie.hotline@muenchner-aidshilfe.de

Zwölf Dinge, durch die die Adhärenz verbessert wird

- Ein schriftlicher (lesbarer!) Therapieplan wird am Ende des Gespräches noch einmal durchgegangen. Der Plan enthält eine Telefonnummer für Rückfragen.
- PatientIn und Arzt/Ärztin sind sich einig. Vorbehalte, Zweifel und skeptische Fragen sind diskutiert worden.
- Es ist klar geworden, dass die Therapie nicht beliebig ausgewählt, sondern auf die individuelle Bedürfnisse hin zugeschnitten wurde.
- Eine neue Therapie oder eine Umstellung zu erklären erfordert Zeit und geht nicht zwischen Tür und Angel – alle Fragen wurden beantwortet.
- Der Patient oder die Patientin hat in groben Zügen erfahren, warum Compliance wichtig ist – nicht nur bei Therapie-Start oder –Wechsel! Wiederholte Gespräche über Adhärenz sind Teil der Routinebetreuung.
- Es wurde erklärt, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist und was man dagegen tun kann.
- Support Groups und andere Angebote sind erwähnt bzw. vermittelt worden.
- Wichtig ist der Hinweis, dass der oder die Betroffene sofort kommen kann und soll, wenn es Probleme mit der ART gibt.
- Es ist besprochen worden, dass die Therapie auf keinen Fall partiell reduziert werden darf („die großen Pillen habe ich letzten Monat weggelassen…“)
- Unregelmäßigkeiten bei den Rezepten sollten offen angesprochen werden.
- Gerade am Anfang, wenn die Viruslast sinkt und die CD4-Zellen steigen, kann die Mitteilung dieses Erfolgs motivieren.
- Depressionen behandeln!

Wenn die Adhärenz schlecht bleibt

Trotz aller Mühen wird es bei einigen PatientInnen nicht gelingen, die Adhärenz zu verbessern. BehandlerInnen sind gut beraten, es nicht als Affront zu werten, dass der oder die Betroffene nicht an den Fortschritten der Medizin teilhaben möchte. Auch wenn es mitunter schwerfällt, andere Vorstellungen von Leben, Krankheit und Therapie zu akzeptieren – Toleranz und Akzeptanz sollten das ärztliche Handeln bestimmen. Das Beharren auf schulmedizinischen Prinzipien bringt oft nichts. Menschen unter Druck zu setzen, zu tadeln oder zu kritisieren, noch weniger.
Wichtig ist, dass die eigenen Standpunkte deutlich vertreten und gut begründet werden. Die Frage, ob inadhärente PatientInnen antiretroviral behandelt werden sollen, ist nicht immer leicht zu beantworten. Auf der einen Seite gibt es Menschen, die auch von einer schlechten Therapie profitieren; andererseits sind die Medikamente teuer und sollten nicht leichtfertig verschrieben werden. Resistenzen können übertragen werden. Wenn eine schlechte Adhärenz schon beim ersten Gespräch offensichtlich wird, ist erst einmal Zurückhaltung geboten.

Auf der Hut sein sollte man vor kriminellen Machenschaften – es gibt immer wieder Berichte über Deals mit Apotheken (Schwarze Schafe gibt es überall!), in denen sich die Beteiligten andere Medikamente (Methadon usw.) oder Geld verschafften. Ausgestellte Rezepte sollten dokumentiert werden. Bei begründeten Zweifeln an der Compliance oder an der Ehrlichkeit kann man auch die Messung von Plasmaspiegeln veranlassen (möglichst ohne Ankündigung).

Die Duesberg-Sekte

Ein Sonderfall ist, wenn die ART aus Prinzip abgelehnt wird. Oft sind diese PatientInnen bei jenen (entsetzlich fehlgeleiteten) ÄrztInnen „in Behandlung", die sich als sogenannte „Duesbergianer" verstehen (nach Peter Duesberg, einem US-Virologen, der einen Zusammenhang von HIV und Krankheit leugnet). Es fällt oft schwer, diese Menschen sehenden Auges in ihr Verderben laufen zu sehen.
Ein Beispiel dazu aus der Behandlungsrealität: Ein 40-jähriger Patient mit lange bekannter, unbehandelter HIV-Infektion, 30 CD4-Zellen/µl und einer zerebralen Toxoplasmose, die sich nach vier Wochen Akutbehandlung nun zurückgebildet hat, stellt sich vor. Geistig voll orientiert, lehnt er es ab, mit der dringlich empfohlenen ART zu beginnen. Sein Hausarzt hätte ihm davon abgeraten („an AZT kann man sterben, die anderen Medikamente sind auch nicht besser"). Die Toxoplasmose-Erhaltungstherapie könne er auch nicht weiternehmen, da er an Durchfällen (Kryptosporidien?), Hautproblemen (seborrhoische Dermatitis, Soor?) und außerdem an starker Gewichtsabnahme (MAC?) leide. Er müsse sich nun erst einmal erholen.
In Fällen wie diesen haben wir uns Aufklärungen schon unterschreiben lassen. Jeder mündige Mensch darf selbst über sein Leben entscheiden. Wichtig ist die Botschaft: Wenn er es sich anders überlegt (und natürlich, ohne Sarkasmus: wenn das Toxo-Rezidiv da ist), darf er wiederkommen! Der Versuch, sich mit Duesbergianern inhaltlich auseinanderzusetzen, führt zu nichts. Das Weltbild dieser Sekte ist geschlossen. Für „Flat Earther" bleibt die Erde eine Scheibe. Eine Diskussion um die gebetsmühlenartig wiederholten und hundertfach widerlegten Uralt-Argumente bindet nur Kräfte. Und bietet Verschwörungstheorien (HIV-BehandlerInnen von Big Pharma wahlweise geschmiert, belogen oder benebelt) unnötige Foren.
Zum Glück sind solche Fälle selten geworden. Die anfänglich recht verbreitete Skepsis gegenüber ART hat angesichts der überwältigenden Erfolge der letzten Jahre deutlich abgenommen. Um Duesberg ist es (gottlob) auch ruhiger geworden. Die „Argumente" altern mit ihren Leugnern. Die Sekte schrumpft.

Präexistente (übertragene) Resistenzen

Mindestens ein genotypischer Resistenztest sollte möglichst vor ART-Beginn vorliegen. In Europa ist konstant in etwa 10–15 % mit präexistenten Resistenzmutationen zu rechnen, die übertragen wurden und somit vorliegen, obwohl die Betroffenen noch keine ART eingenommen hat (siehe *Resistenz*-Kapitel). Diese Resistenzen müssen bei der Auswahl berücksichtigt werden. Eine einzige Resistenzmutation wie K103N, in Europa unter Unbehandelten in knapp 2 % zu finden, kann ein NNRTI-Regime ins Wanken bringen, weitere Mutationen drohen. Da einige Mutationen wie M184V, die die virale Replikationsfitness reduzieren, im Laufe der Zeit verschwinden können, sind auch alte Tests zu berücksichtigen. Wenn bislang kein Test vorliegt, sollte dieser veranlasst werden. Wenn eine ART dringlich begonnen werden muss, zum Beispiel bei weit fortgeschrittenem Immundefekt oder einer Erstdiagnose in der Schwangerschaft, muss das Ergebnis, das oft 7–14 Tage dauert, nicht unbedingt abgewartet werden. Es kann dann besser sein, ein ART-Regime mit hoher Resistenzbarriere mit zum Beispiel Darunavir zu beginnen und es ggf. an das Ergebnis anzupassen (Huhn 2020).

Begleiterkrankungen

Vor Therapiebeginn sollten alle Begleiterkrankungen bekannt sein (Anamnese, Untersuchung). Ihre Kenntnis ist wichtig für die weitere Auswahl.

Tabelle 6.3: Begleiterkrankungen, bei denen bestimmte Substanzen problematisch sein können. Die Hinweise sind nicht als Kontraindikationen zu verstehen und gelten nicht nur für Primärtherapien, weswegen hier auch nicht empfohlene Medikamente aufgelistet sind

Erkrankung	Vorsicht mit
Replikative Hepatitis B	Nevirapin, geboosterten PIs (dagegen günstig: TDF/TAF+FTC!)
Replikative Hepatitis C	Nevirapin, geboosterten PIs
Aktiver Drogenkonsum, Substitution	NNRTIs, Ritonavir (evtl. günstig: Raltegravir)
Anämie	AZT
Chronische Diarrhoen, Darmerkrankungen	allen PIs
Diabetes mellitus	allen PIs
Myokardinfarkt	Abacavir, Darunavir, Lopinavir
Nierenerkrankungen	TDF, Atazanavir, Cobicistat
Psychosen, andere ZNS-Erkrankungen	Efavirenz, evtl. auch Dolutegravir, Bictegravir
Osteoporose	TDF

Einige Beispiele: Bei Diarrhoen sollte man eher keinen geboosterten PI geben. Ein latenter Diabetes mellitus kann durch PIs insulinpflichtig werden. Liegt eine Adipositas vor? In diesen Fällen ist zu berücksichtigen, dass sowohl unter INSTIs als auch unter TAF zum Teil deutliche Gewichtszunahmen beschrieben sind (Sax 2019, Venter 2019), siehe dazu auch das nächste Kapitel. Vorsicht ist bei Nierenerkrankungen oder Osteoporose mit TDF geboten, vor allem in Kombination mit geboosterten PIs. Bei hohem kardiovaskulärem Risiko ist Zurückhaltung mit Abacavir angebracht (Behrens 2010). Auch Lebererkrankungen bzw. chronische Hepatitiden sind zu beachten. Das Risiko einer schweren Hepatotoxizität unter Nevirapin oder Ritonavir ist dann erhöht (Sulkowski 2000). Wir haben bei unseren Koinfizierten allerdings kein erhöhtes Risiko gesehen (Mauelshagen 2012).

Bei einer Koinfektion sollte man die gute HBV-Wirkung von TDF/TAF und auch FTC/3TC nutzen. Mit Tenofovir ist eine langfristige Kontrolle über viele Jahre möglich (de Vries-Sluijs 2010), wir empfehlen trotzdem immer die Kombination mit einem Cytidinanalogon wie 3TC oder FTC. Das schwach wirksame, resistenzanfällige 3TC alleine (in Kivexa®, Dovato®, Triumeq®) sollte dagegen bei HBV vermieden werden. Bei allen HIV-PatientInnen sollte der aktuelle Hepatitis B-Status bekannt und gut dokumentiert werden. Nicht selten passiert es, dass es unter 3TC alleine oder einem NRTI-freien Regime zu einem Rebound kommt.

Letztlich ist auch ein Kinderwunsch zu berücksichtigen, bei gebärfähigen Frauen sollte eher auf Efavirenz verzichtet werden. Mit INSTIs, aber auch mit Doravirin sind die Erfahrungen während einer Schwangerschaft bislang noch begrenzt. Auch wenn sich die in einer Kohorte 2018 beschriebenen Neuralrohrdefekte unter Dolutegravir nicht bewahrheitet haben (Zash 2019), erscheint es weiterhin ratsam, auf bewährte Substanzen zurückzugreifen (siehe das entsprechende Kapitel). Allerdings ist dies im Wandel, und gerade unter Dolutegravir sind wahrscheinlich mehr Schwangere zum Zeitpunkt der Geburt unter der Nachweisgrenze als unter anderen Therapien (Lockman 2021, Patel 2022).

Interaktionen mit Medikamenten und Drogen

Interaktionen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Auswahl (siehe Kapitel *Interaktionen*). Dazu ist oft nur wenig bekannt. Wie stark Interaktionen sein können, mag eine Studie verdeutlichen, in der sich bei gesunden Personen durch Ritonavir die Plasmaspiegel von Simvastatin um 3.059 % erhöhten (Fichtenbaum 2002). Schwere Rhabdomyolysen unter Statinen und PIs sind beschrieben (Review: Chauvin 2013). Auch unter Chemotherapien vor allem mit Vinca-Alkaloiden sind schwere Nebenwirkungen beschrieben worden. Sie sollten nicht mit Boostern wie Ritonavir oder Cobicistat kombiniert werden. Das gleiche gilt für einige Hepatitis-Medikamente, und zwar auch einige DAAs (siehe das *Koinfektions*-Kapitel).
Viele weitere Substanzen sollten mit ART nicht kombiniert werden, weil es zu unkalkulierbaren Interaktionen kommen kann. Dazu zählen übrigens auch bestimmte Kontrazeptiva. Selbst Präparate, bei denen man auf den ersten Blick keine Probleme vermutet hätte, können ungünstig sein: So wurden unter Steroid-haltigen Asthma-Sprays und PIs Cushing-Syndrome beobachtet (Saberi 2013). Auch Marcumar kann ein Problem sein; Ritonavir senkt die Spiegel deutlich (Llibre 2002). Auch einige NOAKs sind mit Vorsicht einzusetzen, unter Rivaroxaban und geboosterten PIs sind schwere Blutungen beschrieben worden (Egan 2014, Lakatos 2014).
Selbst Profis passieren Fehler, Interaktionen sind häufig (Lopes 2020). In der Schweizer Kohorte sank der Anteil geboosterter Regime zwischen 2008–2018 deutlich, gleichzeitig stieg jedoch die Zahl der Komedikationen. Polypharmazie ist ein wachsendes Problem. Die gleichzeitige Einnahme von fünf oder mehr Nicht-HIV-Medikamenten, wurde bei 14 % beobachtet, wobei ältere Personen häufiger betroffen waren (6, 18 und 33 % in den Altersgruppen 18–49, 50–64 und ≥65 Jahre). Der Anteil ungünstiger Interaktionen lag bei 29 %, der Anteil kritischer Interaktionen bei 2 % (Deutschmann 2021). Häufigste Fehler waren die Kombination aus geboosterter ART mit Steroiden (Fluticason, Mometason, Triamcinolon: Cushing-Syndrom), Quetiapin und Domperidon (jeweils QT-Verlängerungen). Ebenfalls häufig waren Kombinationen von PPIs mit ungeboostertem Atazanavir oder Rilpivirin. Typische weitere „Problem"-Medikamente sind Migränemittel, Prokinetika und Sedativa/Hypnotika. Unter Ergotamin und Ritonavir ist ein Todesfall beschrieben (Pardo 2003). Auch die gleichzeitige Gabe von ART und PDE-5-Inhibitoren hat ihre Gefahren, siehe das Kapitel *Sexuelle Dysfunktion*). An dieser Stelle kann nicht auf jede Substanz hingewiesen werden. Viele finden sich im Medikamenten-Teil und im Kapitel *Interaktionen*. Allerdings empfiehlt es sich, immer auch in die Fachinformation zu schauen. Der ART-Beginn ist immer auch eine gute Gelegenheit, über die bestehende Komedikation nachzudenken. Wenn Interaktionen drohen und die Komedikation zwingend erforderlich ist, sind ungeboosterte, TDF-freie INSTI-Regime möglicherweise die beste Wahl (Lopes 2020).

Interaktionen mit Drogen

Auch Drogen oder Alkohol interagieren mit ART (Review: Kumar 2015), Partydrogen vor allem mit geboosterten Regimen, aber auch mit NNRTIs (Review: Bracchi 2015). „Chemsex" ist heute fester Bestandteil im Leben vieler PatientInnen; er beschreibt sexuelle Kontakte unter psychoaktiven Substanzen wie Mephedron, Crystal-Methamphetamin und Gammahydroxybutyrat (siehe Kapitel *Sexuelle Dysfunktion*). Oft wird die Adhärenz beeinträchtigt. Die Konsummuster reichen von gelegentlicher Nutzung bis zu völligem Kontrollverlust mit sozialem Abstieg. Beratungsangebote sind rar, oft besteht kein Problembewusstsein („Ich bin doch kein Junkie"). Der Drogengebrauch ist assoziiert mit höherem Bildungsgrad, einem festen seropositiven Partner, jüngerem Alter und einer schlechten ART-Adhärenz. In einer Umfrage

an 2.248 HIV-infizierten MSM in London hatten 51 % in den letzten drei Monaten Partydrogen konsumiert (Daskalopoulou 2015). Diese Zahlen dürften auf hiesige Metropolen wie Berlin oder Hamburg übertragbar sein. Von 453 Menschen mit HIV (22 % weiblich, Durchschnittsalter 46 Jahre) in Deutschland gaben 56 % einen Freizeitdrogenkonsum innerhalb der letzten 6 Monate an: Nitrit-Inhalationsmittel („Poppers"), Cannabis und PDE-5-Hemmer waren in allen Altersgruppen verbreitet; Ecstasy, Methamphetamin und Gammahydroxybutyrat wurden überwiegend von Jüngeren angegeben (Funke 2021). Nur 7 % sahen den Drogenkonsum in Kombination mit ART als Problem an. Auffallend war, dass 44 % bzw. 42 % wegen des Drogenkonsums in ärztlicher Behandlung waren oder im Krankenhaus behandelt wurden. Man sollte also in Grundzügen über diese Drogen Bescheid wissen. Vor ART-Beginn sollte man sich offen über Drogen unterhalten. Nicht immer wird dies seitens des Patienten oder der Patientin gewünscht. Es ist deshalb wichtig, die Indikatoren für einen versteckten Konsum von Partydrogen (siehe Kasten) zu kennen.

Indikatoren für einen (versteckten) Konsum von Partydrogen

- Häufige versäumte Arzttermine, häufiges Erscheinen ohne Termin
- Gehäufte Arbeitsunfähigkeiten, vor allem nach dem Wochenende
- Verstopfte Nasen und Nasenbluten, „komische" Geschichten
- Gehäufte STDs (vor allem Hepatitis C!)
- Rezidivierende Thrombophlebitiden, Abszesse (Beispiel siehe Tafelteil)
- Wunsch nach Schlaftabletten

Interaktionen können gefährliche Konsequenzen haben. Mehrere Todesfälle nach gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir und Amphetaminen bzw. MDMA/Ecstasy oder Gammahydroxybutyrat sind publiziert (Henry 1998, Harrington 1999, Hales 2000). Insbesondere Ritonavir und Cobicistat inhibieren den Metabolismus von Amphetaminen (Speed oder MDMA/Ecstasy), Ketaminen oder LSD (Bracchi 2015). Bei Menschen, die Partydrogen konsumieren, sollte auf ART-Regime mit Boosterung (Ritonavir, Cobicistat) eher verzichtet werden.
Im Vergleich zu den Partydrogen haben Marihuana und THC wahrscheinlich nur geringe Interaktionspotentiale (Kosel 2002). Für Methadon-Substituierte kann sich mit Nevirapin und Efavirenz der Bedarf an Methadon deutlich erhöhen. Dies gilt in schwächerem Maße auch für Ritonavir. Für Lopinavir ist die Datenlage uneinheitlich, aber auch hier können Dosisanpassungen erforderlich werden. Raltegravir und Dolutegravir scheinen dagegen keine Effekt auf Methadon-Spiegel zu haben (Anderson 2010, Song 2013).

Additive Toxizitäten

Auch additive Toxizitäten sollten bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden. Bei potentiell nephrotoxischen Substanzen ist vor allem mit TDF Vorsicht geboten, in diesen Fällen ist TAF vorzuziehen. Cobicistat oder auch Dolutegravir sind zwar selbst nicht nephrotoxisch, können durch Hemmung der tubulären Sekretion des Kreatinins falsch niedrige GFR-Werte liefern, ein Monitoring kann erschwert werden. Sind gleichzeitig myelotoxische Substanzen (Valganciclovir, auch Cotrimoxazol) notwendig, sollte AZT generell nicht mehr verwendet werden.
Ungünstig sind schließlich in der Primärtherapie potentiell allergene Substanzen, wenn gleichzeitig eine antiinfektiöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder anderen Sulfonamiden erforderlich ist. Dazu zählen alle NNRTIs, Abacavir, aber auch Darunavir. Auf diese sollte zugunsten einer „ungestörten" Prophylaxe besser verzichtet werden, schließlich hat man Auswahl. Ansonsten kann es schwer werden,

bei einem Arzneimittelexanthem das auslösende Agens zweifelsfrei zu identifizieren. Insgesamt ist die Toxizität neuerer antiretroviraler Substanzen im Vergleich zu früher deutlich reduziert. Die Abbruchraten sind gesunken (siehe Nebenwirkungen).

Literatur zu Adhärenz und praktischen Aspekten der Primärtherapie

Anderson MS, Mabalot Luk JA, Hanley WD, et al. Effect of Raltegravir on the Pharmacokinetics of Methadone. J Clin Pharmacol 2010, 50:1461-6.

Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis 2010, 23:9-14.

Berg KM, Litwin AH, Li X, Heo M, Arnsten JH. Lack of sustained improvement in adherence or viral load following a directly observed antiretroviral therapy intervention. Clin Infect Dis 2011, 53:936-43.

Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2016, 95:e3361.

Bracchi M, Stuart D, Castles R, et al. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. AIDS 2015, 29:1585-92.

Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2013 May 24.

Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. Lancet HIV 2014;1:e22-31.

De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. Gastroenterology 2010, 139:1934-41.

Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, et al. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients of the Swiss HIV Cohort Study in the Era of HIV Integrase Inhibitors. Clin Infect Dis 2021, 73:e2145-e2152.

Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in patients of the Swiss HIV cohort study in the era of HIV integrase inhibitors. PS13/3, EACS 2019, Basel.

Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel oral anticoagulant medications and antiretroviral medications. Ann Pharmacother 2014, 48:734-40.

Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002, 16:569-77.

Funke B, Spinner CD, Esser S, et al. High prevalence of recreational and illicit drug use in German people living with HIV with a potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy. Int J STD AIDS 2021, 32:75-82.

Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. J AIDS 2002, 30:105-10.

Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients: The Swiss HIV Cohort Study. J AIDS 2006, 41:385-392.

Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. Antivir Ther 2000, 5:19.

Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. Arch Intern Med 1999, 159:2221-4.

Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. Lancet 1998, 352:1751-2.

Huhn GD, Crofoot G, Ramgopal M, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a Rapid-Initiation Model of Care for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Primary Analysis of the DIAMOND Study. Clin Infect Dis 2020, 71:3110-3117.

Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. AIDS 2002, 16:543-50.

Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015, 11:343-55.

Lakatos B, Stoeckle M, Elzi L, et al. Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus. Swiss Med Wkly 2014 Jan 22;144:w13906.

Landman R, de Truchis P, Assoumou L, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. Lancet HIV 2022, 9:e79-e90.

Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV. Ann Int Med 1998, 129:573-8.

Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. Ann Pharmacother 2002, 36:621-3.

Locher C, Messerli M, Gaab J, et al. Long-Term Effects of Psychological Interventions to Improve Adherence to Antiretroviral Treatment in HIV-Infected Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. AIDS Patient Care STDS 2019, 33:131-144.

Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2021, 397:1276-1292.

Lopes S, O'Day K, Meyer K, et al. Comedication prescription patterns and potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy in people living with human immunodeficiency virus type 1 infection in Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020 Jan 16.

Malaba TR, Nakatudde I, Kintu K, et al. 72 weeks post-partum follow-up of dolutegravir versus efavirenz initiated in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled study. Lancet HIV 2022, 9:e534-e543.

Mauelshagen A, Horst HAH, Stellbrink HJS, Hoffmann C. Long-term safety and tolerability of nevirapine and efavirenz-containing regimens in HIV/HCV-coinfected patients. Journal of the International AIDS Society 2012, 15(Suppl 4):18416

Miller LG, Liu H, Hays RD, et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? J Gen Int Med 2002; 17: 1-11

Nelson M, Girard PM, Demasi R, et al. Suboptimal adherence to darunavir/ritonavir has minimal effect on efficacy compared with lopinavir/ritonavir in treatment-I, HIV-infected patients: 96 week ARTEMIS data. J Antimicrob Chemother 2010, 65:1505-9.

Pardo REY C, Yebra M, Borrallo M, et al. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. Clin Infect Dis 2003; 37: e72-3.

Patel K, Huo Y, Jao J, et al. Dolutegravir in Pregnancy as Compared with Current HIV Regimens in the United States. N Engl J Med 2022, 387:799-809.

Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors : a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. HIV Med 2013, 14 :519-29.

Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2019 Oct 14. Pii: ciz999.

Shah R, Watson J, Free C. A systematic review and meta-analysis in the effectiveness of mobile phone interventions used to improve adherence to antiretroviral therapy in HIV infection. BMC Public Health 2019, 19:915.

Song I, Mark S, Chen S, et al. Dolutegravir does not affect methadone pharmacokinetics in opioid-dependent, HIV-seronegative subjects. Drug Alcohol Depend 2013, 133:781-4.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80.

Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. J Infect Dis 2002; 185 Suppl 2: S143-51.

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. N Engl J Med 2019, 381:803-815.

Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2020, 7:e666-e676.

Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. J AIDS 2004, 35 :261-8.

Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. N Engl J Med 2019, 381:827-840.

Welche Substanzklassen verwenden?

Sind alle praktischen Aspekte bedacht und bleiben die Optionen unbegrenzt, so gilt es die geeignete Primärtherapie auszuwählen. Derzeit zu empfehlende Kombinationen enthalten zwei NRTIs plus entweder den PI Darunavir, den NNRTI Doravirin oder einen der beiden Integrasehemmer (INSTIs) Dolutegravir und Bictegravir. Sie werden hier genauer besprochen.

Die Deutsch-Österreichischen Leitlinien empfahlen Ende 2021 insgesamt 18 verschiedene Kombinationen, darunter auch zahlreiche Mehrtablettenregime. Vieles davon erscheint verzichtbar. Für Rilpivirin oder Elvitegravir fällt es zunehmend schwer, Situationen zu identifizieren, in denen sie noch sinnvoll bzw. begründbar sein könnten. TAF+FTC (Descovy®) sollten aufgrund des Preises und der damit meist verbundenen Zuzahlung vermieden werden.

Tabelle 6.4: Randomisierte, Wirkstoffklassen-übergreifende Vergleiche in der Primärtherapie

Studie	3. Substanz (n)	Resultate zu virologischem Versagen (VF) und Nebenwirkungen (AEs)
NNRTIs versus PIs		
ACTG 5142 (Riddler 2008)	EFV versus LPV/r (250 + 253)	VF weniger mit EFV, schwere AEs gleich (aber mehr Lipoatrophie mit EFV)
ACTG 5202 (Daar 2011)	EFV versus ATV/r (929 + 928)	VF gleich, mehr schwere AEs mit EFV (mit ABC+3TC), aber besseres Lipidprofil
ARTEN (Soriano 2011)	NVP versus ATV/r (376 + 193)	VF gleich, aber mehr schwere AEs und Resistenzen mit NVP, besseres Lipidprofil
DRIVE-FORWARD (Molina 2020)	DOR versus DRV/r (385 + 384)	VF etwas weniger mit DOR (aber insgesamt hohe Abbruchraten), besseres Lipidprofil
NNRTIs versus INSTIs		
STARTMRK (Rockstroh 2011)	EFV versus RAL (282 + 281)	VF gleich, mehr AEs insgesamt mit EFV
GS 236-102 (Wohl 2014)	EFV versus ELV/c (352 + 348)	VF und Verträglichkeit gleich (mehr ZNS-Störungen, weniger Übelkeit mit EFV)
SINGLE (Walmsley 2013)	EFV versus DTG (419 + 411)	VF weniger mit DTG, mehr AEs und Abbrüche mit EFV
ADVANCE (Venter 2019)	EFV versus DTG (351 + 702)	VF weniger mit DTG, mehr AEs und Abbrüche mit EFV, Gewichtszunahme mit DTG
NAMSAL (Calmy 2020)	EFV 400 versus DTG (303 + 310)	VF und Verträglichkeit gleich, mehr Gewichtszunahme mit DTG
INIs versus PIs		
ACTG 5257 (Lennox 2014)	RAL versus ATV/DRV/r (603 + 1206)	VF ähnlich, Verträglichkeit besser mit RAL als mit beiden PIs
GS 236-103 (Clumeck 2014)	EVG/c versus ATV/r (353 + 355)	VF und Verträglichkeit gleich
FLAMINGO (Clotet 2014)	DTG versus DRVr (217 + 200)	VF niedrig (keine Resistenzen!), Verträglichkeit etwas schlechter mit DRV/r
ARIA (Orrell 2017)	DTG versus ATV/r (250 + 249, nur Frauen)	VF weniger mit DTG, mehr AE-bedingte Abbrüche mit ATV/r

Anmerkungen: Es wurden verschiedene (teilweise randomisiert) NRTI-Backbones verwendet, teilweise gab es weitere Studienarme. VF = Virologisches Versagen, AE = Adverse Events.

Große randomisierte Studien, in denen verschiedene Wirkstoffklassen direkt miteinander an therapienaiven PatientInnen verglichen wurden, finden sich in Tabelle 6.4. Es fällt auf, dass die heute empfohlenen Therapien nur selten vertreten sind. Für Bictegravir und Rilpivirin fehlen große, valide und klassenübergreifende Vergleiche völlig. In den meisten Studien wurden Substanzen verwendet, die heute nicht mehr in der ersten Reihe stehen, darunter Efavirenz, Atazanavir oder Lopinavir. In den meisten Klassen-vergleichenden Studien war die antivirale Potenz im Großen und Ganzen vergleichbar, zumindest gemessen am Anteil der PatientInnen mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze. Auch wenn sich teilweise Unterschiede, vor allem hinsichtlich der Verträglichkeit (und des Resistenzrisikos), ergaben – die Ergebnisse sind bislang nicht geeignet, eine der drei Klassen zu kompromittieren. In einem Review von 29 Studien mit 9.047 Personen fanden sich zumindest zwischen NNRTIs und geboosterten PIs keine Unterschiede hinsichtlich des klinischen und immunologisch-virologischen Erfolgs (Borges 2016).

NNRTIs versus PI/s

In diversen Studien wie ACTG 5142/5202, FIRST, ARTEN oder DRIVE-FORWARD war der NNRTI mindestens so effektiv wie der jeweilige PI. Teilweise erreichten sogar mehr PatientInnen insgesamt eine Viruslast unter der Nachweisgrenze, meist aufgrund besserer Verträglichkeit der NNRTIs – einige PatientInnen hatten PIs aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen abgebrochen. Resistenzen treten allerdings unter NNRTIs rascher und häufiger auf als unter PIs, was wohl auf die niedrigere Resistenzbarriere zurückzuführen ist. Eine Metaanalyse von insgesamt 20 Studien mit 7.940 Personen fand vergleichbar häufiges virologisches Versagen unter NNRTIs (4,9 %) und PIs (5,3 %) unter PIs. Sofern eine genotypische Resistenztestung gelang, wurden Resistenzen signifikant häufiger unter NNRTIs beobachtet. Dies galt nicht nur für Resistenzmutationen gegenüber NNRTIs oder PIs, sondern auch für NRTI-Schlüsselmutationen wie M184 und K65R (Gupta 2008). Dieses Phänomen wurde besonders deutlich in der ARTEN-Studie (Soriano 2011). Während unter dem PI Atazanavir/r keine einzige Resistenz auftrat, entwickelten gut 6 % unter Nevirapin eine Zweiklassen-Resistenz. Mit Doravirin ist das Resistenzrisiko wahrscheinlich niedriger (Molina 2020). In zwei Studien (DRIVE-FORWARD und –AHEAD) entwickelten nur 9/747 Resistenzen (1,2 %), weniger als normalerweise mit NNRTIs zu beobachten sind.

INSTIs versus NNRTIs

In drei großen, randomisierten Studien STRTMRK, GS102 und SINGLE maßen sich die drei Integrasehemmer Raltegravir, Elvitegravir/c und Dolutegravir jeweils an der Standardtherapie Efavirenz (Rockstroh 2011, Walmsley 2013, Wohl 2014). Alle drei INSTIs waren besser verträglich. Efavirenz war vor allem aufgrund vermehrter Abbrüche durch ZNS-Nebenwirkungen jeweils tendenziell oder, im Falle von Dolutegravir in SINGLE, deutlich unterlegen. Die Verträglichkeit war freilich auch abhängig von dem jeweiligen Setting. So nahm die Abbruchrate von Efavirenz in neueren Studien aufgrund von ZNS-Nebenwirkungen zu, in SINGLE waren es immerhin 10 %! Auch in ADVANCE, einem Vergleich von Dolutegravir und Efavirenz in Südafrika, waren die Abbrüche unter Efavirenz höher und zum Teil für die Wirkunterschiede verantwortlich (Venter 2019). Durch die höhere Auswahl an Theerapien wird wahrscheinlich die „Toleranzgrenze“ aller Beteiligten niedriger und eine Therapie aus verständlichen Gründen schneller abgebrochen als früher. In ADVANCE zeigten sich vor allem bei Frauen deutliche Gewichtszunahmen.

INSTIs versus PIs

In FLAMINGO, GS103 und ACTG 5257 traten die Integrasehemmer jeweils auch gegen geboosterte PIs wie Atazanavir/r bzw. Darunavir/r an (Clotet 2014, Clumeck 2014, Lennox 2014). Dolutegravir und Raltegravir waren dabei vor allem verträglicher, was sich dann auch im Gesamt-Ansprechen niederschlug. So war Raltegravir in ACTG 5257 den beiden PIs Darunavir/r und Atazanavir/r vor allem aufgrund besserer Verträglichkeit überlegen – allerdings waren etwas mehr Resistenzen zu beobachten (Lennox 2014). Zwei große Studien an Frauen in Ressourcen-armen Ländern testeten jeweils Dolutegravir (ARIA, Orrell 2017) und Elvitegravir/c gegen Atazanavir/r (WAVE, Squires 2016). In beiden erreichten mehr Patientinnen mit INSTIs als mit Atazanavir eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (ARIA 11 %, WAVE 6 %). Toxizitäts-bedingte Abbrüche waren zudem unter dem PI etwas häufiger.

Was wissen wir über virologisches Ansprechen und Verträglichkeit hinaus aus diesen Studien? Gerade die Subanalysen von ACTG 5257, einer großen dreiarmigen Studie, sind sehr aufschlussreich. So gab es nach 96 Wochen zwischen Raltegravir und den beiden PIs Darunavir und Atazanavir zwar Unterschiede hinsichtlich des Lipidprofils (Ofotokun 2015), aber keine Differenzen hinsichtlich der Körperfettveränderungen (McComsey 2016). Auch Biomarker hinsichtlich Arteriosklerose zeigten keinerlei Unterschiede (Kelesidis 2017). Die Knochendichte nahm unter Raltegravir etwas weniger ab als unter den PIs (Brown 2015). Bemerkenswert war eine weitere Subanalyse zum Körpergewicht. So wurde eine starke Zunahme von Gewicht/BMI unter beiden PIs signifikant seltener beobachtet als unter Raltegravir (Bhagwat 2018). Auch in vielen anderen Studien wurde dieser Trend zuungunsten der INSTIs bestätigt (Hester 2022), vor allem bei Frauen und Schwarzen und in Kombination mit TAF. Eigentlich war das Gegenteil erwartet worden, da man bislang keine metabolischen Störungen unter INSTIs erwartet hatte und die PIs eher mit Lipodystrophie in Verbindung gebracht worden waren – hier besteht sicherlich weiter Forschungsbedarf (siehe auch Nebenwirkungen).

Resistenzen unter verschiedenen Primärtherapien

Wie sieht es bei dem wichtigsten Endpunkt dieser Studien, dem virologischen Therapieversagen mit Resistenzentwicklung aus? Bei drei Substanzen wurden bislang in der Primärtherapie praktisch keine Resistenzen gefunden: Darunavir/r, Bictegravir, Dolutegravir. Hier ist die Resistenzbarriere sehr hoch, das Risiko extrem niedrig. Bei Doravirin, Raltegravir und Elvitegravir liegt das Risiko in etwa bei 1–2 %, bei Rilpivirin in Abhängigkeit von der Viruslast deutlich höher.

Allerdings sind Quervergleiche zwischen Studien durchaus problematisch, da nicht nur verschiedene Populationen untersucht, sondern auch virologisches Versagen unterschiedlich definiert wird, ebenso die Grenze für die Anwendung genotypischer Resistenztests. So wurden in einer Metaanalyse von 14 randomisierten Studien bei 29 % der PatientInnen mit virologischem Versagen keine Resistenztests durchgeführt (Llibre 2018). Mit anderen Worten: In einigen Studien wird bei Therapieversagen mit großem Nachdruck nach Resistenzen gesucht, in anderen dagegen nicht ganz so genau hingeschaut. Was bei virologischem Versagen mit den Betroffenen langfristig passiert, wird außerdem nur selten berichtet.

Mag man das Auftreten einer einzigen Resistenzmutation noch als bedauerlichen Einzelfall mit limitierter Bedeutung bewerten – eine Zweiklassen-Resistenz ist es nicht, da sie nicht nur einige wichtige Optionen zunichtemacht, sondern auch die Therapie der Betroffenen über Jahre maßgeblich beeinflusst.

Auch wenn diese Fälle selten vorkommen, es gibt sie! Zumindest unter einigen Regimen. Die folgende Tabelle zeigt einige ausgewählte Zulassungsstudien und die Häufigkeit, in der jeweils Zweiklassen-Resistenzen auftraten. Die Rate lag unter

geboosterten PIs wie Darunavir/r (und Atazanavir/r), aber auch unter den beiden Zweitgenerations INSTIs Dolutegravir und Bictegravir am niedrigsten: unter diesen Primärtherapien wurde bislang kein einziger Fall beschrieben.
Unter Raltegravir und Elvitegravir liegt die Rate dagegen etwa bei 1 %, ebenso unter Doravirin. Vor allem unter Nevirapin, bei hoher Virämie auch unter Rilpivirin, sind die Raten inakzeptabel hoch. Diese Optionen haben in der Primärtherapie nichts mehr verloren.

Tabelle 6.5: Neu aufgetretene Zweiklassen-Resistenz (jeweils NRTI-Backbone und die dritte Substanz betroffen) in der Primärtherapie. Kein einziger Fall wurde bislang in den Vergleichsarmen mit Atazanavir/r, Darunavir/r und Dolutegravir beschrieben

Kombination	Studie (Referenz)	n	%
TDF+FTC+Nevirapin	ARTEN (Soriano 2011)	23/376	6,1 %
2 NRTIs + Rilpivirin*	ECHO/THRIVE (Rimsky 2013)	43/686	6,3 %
2 NRTIs + Efavirenz	ECHO/THRIVE (Rimsky 2013)	8/686	1,2 %
2 NRTIs + Doravirin	DRIVE (Molina 2018, Orkin 2019)	6/751	0,8 %
2 NRTIs + Raltegravir	ARDENT (Lennox 2014)	10/599	1,7 %
TDF+FTC+Elvitegravir/c	Gepoolt II-III (Margot 2016)	4/867	0,5 %
TAF+FTC+Elvitegravir/c	Gepoolt II-III (Margot 2016)	5/866	0,6 %

* Bei Personen mit >100.000 HIV-RNA Kopien/ml bei 10,7 %, bei den anderen bei 2,4 %.

Es bleiben Pros und Contras für einzelne Strategien – der Wettbewerb um die beste Primärtherapie dauert an. Nicht nur hinsichtlich der Resistenzraten ist dabei vor Quervergleichen zu warnen, den so genannten „cross trial comparisons". In einer systematischen Auswertung von 10 randomisierten Studien, in denen 2.341 therapienaive Personen mit AZT+3TC+Efavirenz behandelt worden waren, lagen die Erfolgsraten zwischen 37 und 77 % – wohlgemerkt unter ein und derselben Kombination. Auch die Nebenwirkungsraten unterschieden sich erheblich. Heterogene Populationen und Studiendesigns, aber auch die Adhärenz tragen wahrscheinlich zu solchen Unterschieden bei (Hoffmann 2007). Auch die Erfahrung der BehandlerInnen und die Verfügbarkeit anderer Optionen dürften eine Rolle spielen.
Im Folgenden wird die Studienlage zu den wichtigsten Primärtherapien genauer besprochen. Dazu zählen:

1. **Zwei NRTIs plus ein NNRTI** (Delstrigo® und andere)
2. **Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer** (Symtuza® und andere)
3. **Zwei NRTIs plus ein Integrasehemmer** (Biktarvy® und andere)
4. **NRTI-reduzierende Therapien** (Dovato® und andere)

Am Ende des Kapitels wird noch auf problematische Primärtherapien eingegangen und die Gründe, warum sie vermieden werden sollten.

1. Zwei NRTIs plus ein NNRTI

Vorteile NNRTI-haltiger Regime sind die gute Langzeitverträglichkeit und fehlende Gewichtszunahme. Nachteil zumindest von Rilpivirin ist die rasche Resistenzentwicklung, weshalb NNRTIs generell in einigen Ländern wie den USA nicht mehr als Primärtherapie empfohlen werden. Die früher typischen Allergien sind unter Rilpivirin und Doravirin seltener geworden.

Empfohlene Kombination

TDF+3TC plus Doravirin: wurde Ende 2018 als Fixkombination Delstrigo® zugelassen. In zwei zum Teil doppelblind randomisierten Phase III-Studien zur Primärtherapie war Doravirin mit Darunavir/r und Efavirenz vergleichbar bzw. tendenziell sogar besser. In DRIVE-FORWARD war das Ansprechen von Doravirin gut, die Resistenzrate niedrig, und zwar selbst bei hoher Virämie oder schwerem Immundefekt. Die Verträglichkeit war insgesamt gleich, auch hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Diarrhoen oder Nausea. Das Lipidprofil war dagegen günstiger als unter Darunavir/r (Molina 2018+2020). In DRIVE-AHEAD war Delstrigo® als Fixkombination Atripla® nicht unterlegen und wurde insgesamt besser vertragen, vor allem aufgrund weniger ZNS-Nebenwirkungen. Auch hier war das Lipidprofil günstiger als im Vergleichsarm mit Efavirenz (Orkin 2019). Anders als bei Rilpivirin bestehen keine Nahrungsrestriktionen, wegen TDF ist allerdings bei Nierenproblemen Vorsicht geboten. Bei Nierengesunden ist es unseres Erachtens in der Primärtherapie erste NNRTI-Wahl.

Alternativen

TAF/TDF+FTC plus Rilpivirin: die beiden Fixkombinationen Eviplera® und Odefsey® (enthält TAF statt TDF) waren lange eine wichtige Option. In großen Studien war sie vergleichbar wirksam und besser verträglich als TDF+FTC und Efavirenz, vor allem hinsichtlich der Lipide und ZNS-Nebenwirkungen (Molina 2011, Cohen 2012+2014). Weder Eviplera® noch Odefsey® wurden bislang in der Primärtherapie gegen PIs oder INSTIs getestet. Hauptnachteil ist die schnelle Resistenzentwicklung, die oft Rilpivirin und den NRTI-Backbone gleichzeitig betreffen. In den ECHO/THRIVE-Studien lag die Rate bei hoher Virämie bei über 10 % (siehe Tabelle 6.5). Die Zulassung beschränkt sich auf Personen mit einer Viruslast von unter 100.000 Kopien/ml. Unserer Meinung nach kommt Rilpivirin in der Primärtherapie, wenn überhaupt, nur bei sehr niedriger Virämie (deutlich unter 10.000 Kopien/ml) und sehr guter Adhärenz in Frage. Warum die Betroffenen unnötig einem Resistenzrisiko aussetzen? Als Erhaltungstherapie ist Rilpivirin besser geeignet. Zur Einnahme ist zudem eine fetthaltige Mahlzeit von mindestens 400 Kalorien/ml obligat, da sonst die Resorption zu schlecht ist – für einige Menschen ist das ebenfalls ein Problem. Auch bei chronischen Gastritiden bzw. dauerhafter PPI-Komedikation sollten lieber andere ART-Regime gewählt werden.

TDF+FTC plus Efavirenz: Atripla® war das erste Single-Tablet-Regime (STR) und wurde als Standardarm in zahllosen Studien verwendet. Mittlerweile gibt es STR-Generika. Gibt man TDF+FTC sowie Efavirenz einzeln, dürfte der Preis unter 300 Euro/Monat betragen – für selbstzahlende PatientInnen kann das relevant sein. In den letzten Jahren ist diese Kombination freilich deutlich in den Hintergrund gerückt, vor allem aufgrund der Efavirenz-typischen ZNS-Nebenwirkungen. Nach unserer Meinung hat sie in der Primärtherapie nichts mehr zu suchen. Ausnahme ist der gleichzeitige Beginn einer TBC-Therapie – in dieser Konstellation kann der Einsatz noch sinnvoll sein.

TDF+FTC plus Nevirapin: Wurde früher ebenfalls recht häufig verwendet. Generika sind verfügbar, allerdings keine STR. Das Resistenzrisiko ist erheblich (Soriano 2011),

ebenso das Allergie-Risiko: wie Efavirenz hat auch Nevirapin in der Primärtherapie keinen Platz mehr. Andererseits ist Nevirapin seit 1996 auf dem Markt. Menschen, die es vertragen, können weiter darauf bleiben – Neueinstellungen sollten vermieden werden. Für TAF und Nevirapin gibt es kaum Daten.

Gründe *für* NNRTI-haltige Regime in der Primärtherapie

- Niedrige Virämie unter 10.000 Kopien/ml, besser noch niedriger (Rilpivirin)
- Keine Nahrungsrestriktion (Doravirin)
- Interaktionsträchtige Komedikation, zum Beispiel bei TBC (Efavirenz geht!)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (günstiges Lipidprofil für Doravirin)

Gründe *dagegen*

- Hohe Virämien (Rilpivirin sollte dann unbedingt vermieden werden)
- Präexistente Resistenzen oder fehlender Resistenztest (ca. 3–5% übertragene NNRTI-Resistenzen)
- Adhärenzprobleme, zu erwartende Therapiepausen
- Unregelmäßiges Leben bzw. Nahrungsaufnahme (Rilpivirin)
- Chronische Gastritiden, die eine PPI-Einnahme erfordern (Rilpivirin)

2. Zwei NRTIs plus ein Proteasehemmer

Diese Kombination ist die einzige Dreifachkombination, deren Effekt in randomisierten Studien mit klinischen Endpunkten nachgewiesen wurde (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Mit Symtuza® wurde 2017 das erste PI-haltige Single-Tablet-Regime (STR) zugelassen. Angesichts der hohen Resistenzbarriere geboosterter PIs bleiben sie auch für die Primärtherapie attraktiv, vor allem bei hochvirämischen AIDS-PatientInnen. Resistenzen unter geboosterten PIs kommen praktisch nicht vor. Der wichtigste PI ist Darunavir. Atazanavir und Lopinavir gelten teilweise noch als Alternativen, alle anderen spielen keine Rolle mehr. Lopinavir ist mit Ritonavir koformuliert, Darunavir und Atazanavir können auch mit Cobicistat geboostert werden. Wichtig ist, dass bei geboosterten PI-Regimen die niedrigere TAF-Dosis von 10 mg gewählt wird. Nachteile PI-haltiger Primärtherapien sind die etwas höheren Pillenzahlen zumindest bei Atazanavir und Lopinavir, sowie häufig auch gastrointestinale Nebenwirkungen.

Empfohlene Kombination

TAF+FTC plus Darunavir/c (Symtuza®): seit Februar 2009 ist Darunavir für die Primärtherapie zugelassen und mittlerweile der einzige in den Leitlinien empfohlene PI. Seit September 2017 ist Darunavir als Bestandteil des STR Symtuza® verfügbar. Symtuza® wurde bei Therapienaiven in der AMBER-Studie erfolgreich gegen TDF+FTC plus Darunavir/c getestet (Orkin 2019); Vergleiche gegen andere zugelassene STRs gibt es bislang nicht. Die meisten Darunavir-Studien wurden noch mit Ritonavir (statt mit Cobicistat) durchgeführt, im Backbone wurde meist TDF und nicht TAF verwendet. Dennoch ist anzunehmen, dass sich diese Daten auch auf Symtuza® übertragen lassen – es hat schon aufgrund seiner Einfachheit (eine Tablette, zu einer Mahlzeit) alle anderen PI-Regime weitgehend verdrängt. In AMBER war das TAF-haltige STR Symtuza® weniger nephrotoxisch als TDF+FTC plus Darunavir/c.
TDF+FTC plus Darunavir/r waren in ARTEMIS so effektiv und vor allem gastrointestinal besser verträglich als TDF+FTC plus Lopinavir/r (Orkin 2013). Das Lipidprofil war im Vergleich zu Lopinavir/r besser, im Vergleich zu Doravirin allerdings ungünstiger (Molina 2020). Gastrointestinale Beschwerden führten in zwei größeren Studien zu einem etwas schlechteren virologischem Ergebnis als unter den INSTIs Dolutegravir bzw. Raltegravir (Clotet 2014, Lennox 2014). In etwa 5-10 % kann ein meist

moderates Exanthem auftreten; im Backbone sollte Abacavir vermieden werden. Obwohl die Dyslipidämien meist nur moderat sind, legen Kohortenstudien ein leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nahe (Lundgren 2017).
Die Resistenzbarriere von Darunavir ist sehr hoch, unter Primärtherapie kommen Resistenzen praktisch nicht vor. Symtuza® ist daher insbesondere für hochvirämische AIDS-PatientInnen, aber auch bei zweifelhafter Adhärenz eine Option. Zu beachten ist allerdings, dass die Virämie oft sehr viel langsamer abfällt als unter INSTIs. Mitunter dauert es bis zu 6 Monate, bis sie unter 50 Kopien/ml liegt. Weitere Nachteile sind wie bei allen geboosterten Kombinationen potentielle Interaktionen.

Alternativen

TDF/TAF+FTC plus Atazanavir/c/r: gibt es nicht als Fixkombination. Atazanavir ist nur noch generisch verfügbar, das Originalpräparat Reyataz® ist vom Markt. Hauptnachteil sind die Hyperbilirubinämien. In ACTG 5257 war Atazanavir deswegen Darunavir unterlegen (Lennox 2014). In zwei großen Studien WAVE und ARIA bei therapienaiven Frauen galt dies auch für Elvitegravir und Dolutegravir (Squires 2016, Orrell 2017). Resistenzen sind allerdings Raritäten. Atazanavir ist der einzige PI, bei dem die Boosterung nicht obligat ist (Malan 2008, Squires 2009) – vielleicht ein Vorteil, wenngleich zahlreiche Einschränkungen gelten (keine PPIs oder Resistenzen). Es muss die niedrige Dosis TAF (10 mg) verwendet werden. Hierzulande ist Atazanavir keine sinnvolle Kombination mehr.

TDF/TAF+FTC plus Lopinavir/r: für diese früher viel verwendete Regime gibt es Generika. Nach den Ergebnissen aus ARTEMIS und ACTG 5142 (siehe oben) wurden sie allerdings in vielen Leitlinien zurückgestuft. Aufgrund der Dyslipidämien (kardiovaskuläres Risiko?), gastrointestinaler Nebenwirkungen (Diarrhoen!) und der Pillenzahl (vier täglich, plus Backbone) spielen sie keine Rolle mehr.

Gründe *für* Symtuza® in der Primärtherapie

- Vor allem eine hohe Virämie (PIs haben eine hohe Resistenzbarriere!)
- Niedrige CD4-Zellen, AIDS-Erkrankungen („Late Presenter")
- Präexistente Resistenzmutationen (vor allem NNRTIs), fehlende Resistenztests
- Unsichere Adhärenz („hohe Forgiveness"), Therapiepausen

Gründe *dagegen*

- Interaktionsträchtige Komedikation, z.B. Chemotherapien, DAAs, aber auch einige Calciumantagonisten, Statine etc.
- Konsum von Partydrogen (mögliche Interaktionen)
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (erhöhte Lipide, möglicherweise leicht erhöhtes Infarktrisiko für Darunavir)
- Gastrointestinale Probleme schon vor ART-Beginn
- Wenn die Viruslast sehr rasch gesenkt werden soll

3. Zwei NRTIs plus ein Integrasehemmer

Mit Raltegravir wurde im 2009 der erste Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) für die Primärtherapie zugelassen, mittlerweile gibt es vier. Die Zweitgenerations-INSTIs Bictegravir und Dolutegravir werden ausdrücklich empfohlen, Raltegravir und Elvitegravir gelten als Alternativen (Tabelle 6.6). Die Verträglichkeit und Effektivität dieser Regime sind exzellent, allerdings fehlen abgesehen von Raltegravir noch Langzeitdaten über mehr als zehn Jahre. In der landesweiten PROPHET-Studie, in der 2014/2015 insgesamt 407 PatientInnen aus 24 Zentren erstmals eine ART begannen, wurde der INSTI-Arm mehr als doppelt so schnell rekrutiert wie PI- und NNRTI-

Arm zusammen (Wolf 2015). Ein Vorteil INSTI-basierter Regime liegt neben der guten Verträglichkeit in der raschen Viruslast-Senkung, die schneller ist als unter anderen Klassen. Als Nachteil könnte sich die Gewichtszunahme erweisen, die möglicherweise unter Dolutegravir und Bictegravir stärker ist als unter den Erstgenerations-INSTIs (Hester 2022).

Tabelle 6.6: Einflussfaktoren auf die Auswahl einer bestimmten INSTI-haltigen Primärtherapie (der Long-Acting-INSTI Cabotegravir ist nur für vorbehandelte PatientInnen zugelassen)

	Dolutegravir	Bictegravir	Elvitegravir	Raltegravir
Pillenzahl plus NRTIs/Tag	1–2	1	1	3
Einmal täglich?	ja	ja	ja	ja
Einnahme mit Mahlzeit?	nein	nein	ja	nein
Resistenzrisiko	0 %	0 %	1 %	1–2 %
Interaktionsrisiko	gering	gering	hoch	sehr gering
Wichtigste Nebenwirkung	Schlaf-störungen	Schlaf-störungen	Diarrhoen, Kopfschmerz	?
Langzeiterfahrungen, Jahre	5–8	5	8–10	>10
Bevorzugter Backbone	(ABC)+3TC	TAF+FTC	TAF+FTC	keiner
STR	Triumeq®, Dovato®	Biktarvy®	Genvoya®, Stribild®	–

Empfohlene Kombinationen

TAF+FTC plus Bictegravir: ist mit der Zulassung der Fixkombination Biktarvy® im Juni 2018 rasch zu einer der wichtigsten Optionen in der Primärtherapie geworden. Biktarvy® wurde in zwei großen Phase-III-Studien gegen Dolutegravir verglichen, in GS-1489 gegen Dolutegravir+ABC+3TC (Triumeq®), in GS-1490 gegen Dolutegravir+TAF+FTC. In beiden Studien war Biktarvy® nach 96 Wochen der Vergleichstherapie virologisch nicht unterlegen. Es gab kaum Abbrüche, sehr selten virologisches Versagen und keine einzige Resistenz. Die Resistenzbarriere dürfte ähnlich hoch sein wie bei Dolutegravir.

Die Verträglichkeit war gut und gegenüber Triumeq® etwas besser. Wahrscheinlich machte TAF gegenüber Abacavir den Unterschied, zwischen Bictegravir und Dolutegravir scheint es praktisch keine Unterschiede zu geben (Wohl 2018+2019, Stellbrink 2019). Übrigens auch nicht hinsichtlich des Effekts auf Knochen, Lipide, Niere und der Gewichtszunahme: in beiden Studien hatten PatientInnen nach 144 Wochen 4–5 kg Gewicht zugenommen (Orkin 2020). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind ebenfalls ähnlich häufig (Hoffmann 2020). Andere große Studien in der Primärtherapie zum Vergleich von INSTIs mit PIs oder NNRTIs fehlen bislang. Ein Nachteil ist, dass Bictegravir nur in einer Fixkombination verfügbar ist.

ABC+3TC (oder TAF+FTC) plus Dolutegravir: seit der Zulassung von Dolutegravir Anfang 2014 eine wichtige Option in der Primärtherapie. Die Fixkombination Triumeq® mit ABC+3TC war Mitte 2014 das erste STR ohne Tenofovir. Wie bei allen Abacavir-haltigen Regimen sollte an eine vorherige HLA-Testung gedacht werden; fällt die Entscheidung auf Tenofovir, sollte bei TAF im Backbone die TAF-Dosis von 25 mg gewählt werden. In Vergleichen mit anderen Substanzen schnitten Dolutegravir-haltige Kombinationen immer gut ab: In der SINGLE-Studie war Triumeq® effektiver, weil verträglicher als Atripla® (Walmsley 2013). In der SPRING-2 wurde die Nicht-Unterlegenheit von Dolutegravir gegenüber Raltegravir in einem doppel-

blinden Design gezeigt (Raffi 2014). Beeindruckend waren die Daten der FLAMINGO-Studie, in der es nicht nur zu einem etwas besseren Ansprechen als unter einem geboosterten PI-Regime mit Darunavir, sondern auch zu keiner einzigen Resistenzmutation kam (Clotet 2014) – unter Darunavir allerdings auch nicht: diese Studie hat die Messlatte für Resistenzentwicklung sehr hoch gelegt. In der ARIA-Studie zeigte Dolutegravir auch bei Frauen eine bessere Wirksamkeit (Orrell 2017). In 1489/1490 war es Bictegravir ebenbürtig (siehe oben).
Die Resistenzbarriere Dolutegravirs ist wahrscheinlich höher als bei den Erstgenerations-INSTIs; allerdings ist sie auch nicht unbegrenzt, für Monotherapien reicht sie nicht. Die Verträglichkeit ist gut, gastrointestinale Nebenwirkungen sind selten. In etwa 5–6 % führen milde, reversible ZNS-Nebenwirkungen (Schlaf- und andere neurologische Störungen wie Parästhesien, Schwindel, Depressionen) unter Dolutegravir zum Abbruch. Der Mechanismus ist unklar, Dolutegravir penetriert wohl die Blut-Hirn-Schranke besser als andere INSTIs. Nach unserer Erfahrung sind die Nebenwirkungen bei Frauen, Älteren und bei gleichzeitiger Initiierung von Abacavir häufiger (Hoffmann 2017). In diesen liegen die Abbruchraten bei bis zu 15 %. Die Kombination mit TAF+FTC bedeutet 2 Pillen, außerdem wegen des Patentschutzes von TAF+FTC über 300 Euro Therapiekosten mehr monatlich. Bevor man über Tenofovir-DF nachdenkt, sollte erwogen werden, ob nicht auch Dolutegravir+3TC in Frage kommt (siehe unten).

Alternativen

TDF/TAF+FTC/3TC plus Raltegravir: Mit diesen Kombinationen gibt es die meisten Langzeiterfahrungen, Raltegravir war 2007 der erste INSTI. Er musste lange zweimal täglich gegeben werden. In STARTMRK war Raltegravir mindestens so effektiv wie Efavirenz (Lennox 2010). Die Viruslast sank schneller, die CD4-Zellen stiegen deutlicher. Überdies war die Verträglichkeit besser, die Effekte hielten über 196 Wochen an (Rockstroh 2011). Daten zu Raltegravir gibt es bislang überwiegend Daten zu TDF-basierten NRTI-Backbones. Eine Pilotstudie mit ABC+3TC plus Raltegravir zeigte allerdings nichts Negatives (Young 2010), so dass man mit der Wahl des NRTIs wohl relativ frei ist. In SPRING-2 war Raltegravir etwas schwächer als Dolutegravir. In dem doppelblinden Design, in dem der NRTI-Backbone (TDF+FTC oder ABC+3TC individuell ausgewählt) offen gegeben wurde, erreichten nach 48 Wochen etwa 5 % weniger eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Raffi 2014). Wahrscheinlich ist die Resistenzbarriere etwas niedriger als für Dolutegravir. In der dreiarmigen, offenen ARDENT-Studie war Raltegravir den PIs Atazanavir/r und Darunavir/r insgesamt überlegen, allerdings traten mehr Resistenzen auf (Lennox 2014). In der Primärtherapie sind sie in 1–2 % zu erwarten, also etwas häufiger als unter Darunavir/r oder Zweitgenerations-INSTIs.
Raltegravir-basierte Therapien sind exzellent verträglich. Nebenwirkungs-bedingte Abbrüche kommen praktisch kaum vor. Ein weiterer Vorteil ist insbesondere das sehr niedrige Interaktions-Potential, das bei vulnerabler Komedikation (Chemotherapien, Tuberkulostatika etc.) genutzt werden kann. Wesentlicher Nachteil ist das Fehlen eines STR. Raltegravir ist die einzige empfohlene Substanz, die noch als Einzelsubstanz gegeben werden muss. Bis 2017 war noch nicht einmal die Einmalgabe möglich (Eron 2011). Mit einer neuen Formulierung sind seit Juli 2017 zwei Tabletten zu je 600 mg möglich, die die Einmalgabe erlauben. In der doppelblind randomisierten ONCEMRK-Studie wurde an 802 PatientInnen die Nicht-Unterlegenheit gezeigt (Cahn 2017). Der „Convenience-Nachteil" bleibt gleichwohl bestehen: Raltegravir plus NRTIs sind drei Tabletten pro Tag.

TAF+FTC plus Elvitegravir/Cobicistat: die seit Januar 2016 zugelassene Fixkombination mit TAF (Genvoya®) hat die alte Fixkombination mit TDF (Stribild®) weitgehend

verdrängt. In den meisten Studien wurde Elvitegravir/c allerdings noch mit TDF kombiniert; in zwei großen Phase III-Studien war es über 144 Wochen vergleichbar effektiv wie Efavirenz oder Atazanavir (Clumeck 2014, Wohl 2014), bei Frauen in der WAVE-Studie sogar besser als Atazanavir (Squires 2016). Direkte Vergleiche in der Primärtherapie mit anderen INSTIs fehlen. Die unter Stribild® evidenten Nieren-Probleme sind unter Genvoya® nicht mehr relevant – in zwei großen Phase III-Studien gab es signifikant weniger renale und ossäre Nebenwirkungen (Sax 2015). Genvoya® kann außerdem auch bei moderater Niereninsuffizienz (GFR bis 30 ml/min) noch normal dosiert werden. Leichte Erhöhungen des Kreatinins durch eine Hemmung der tubulären Sekretion zeigen meist keine renalen Funktionsstörungen an, das renale Monitoring ist allerdings erschwert. Die sonstige Verträglichkeit von Stribild® oder Genvoya® ist gut, am ehesten treten Nausea, moderate Kopfschmerzen und milde Durchfälle auf. Resistenzen sind selten, allerdings häufiger als unter Dolutegravir. Sie liegen bei etwa 1–2 %, können aber auch zwei Klassen betreffen. Bei Inadhärenz ist dies zu beachten. In der klinischen Routine noch relevanter ist freilich der beigefügte Pharmakoenhancer Cobicistat. Substanzen, die durch CYP3A metabolisiert werden, sind deshalb kontraindiziert oder nur mit Vorsicht einzusetzen. Gerade bei älteren Menschen mit umfangreicher Komedikation ist dies ein Problem. Bictegravir, das ebenfalls mit TAF+FTC kombiniert wird und nicht geboostert werden muss, hat Elvitegravir schon zum Teil abgelöst. In der Primärtherapie gibt es für Genvoya® wohl keine Zukunft mehr.

Gründe *für* INSTI-Regime in der Primärtherapie

- Hohe Virämie, rasche Viruslastabsenkung notwendig
- Interaktionsträchtige Komedikation wie Chemotherapien, Tuberkulostatika (besonders Raltegravir ist dann geeignet)
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (günstiges Lipidprofil)

Gründe *dagegen*

- Präexistente Resistenzen (sehr selten)
- Interaktionsträchtige Komedikation (gilt nur für Elvitegravir/c!)
- Niereninsuffizienz (erschwertes Monitoring bei Elvitegravir, aber auch Dolutegravir, Bictegravir)
- Schlafstörungen (Dolutegravir, Bictegravir)
- Geplante Schwangerschaft (vor allem für Bictegravir und Dolutegravir weniger Erfahrungen als mit anderen Klassen)

4. NRTI-reduzierende Therapien

Dass alle klassischen ART-Regime als „Rückgrat" jeweils zwei NRTIs enthalten, ist historisch begründet: NRTIs waren die ersten Medikamente auf dem Markt, und als die NNRTIs und PIs entwickelt wurden, waren zwei NRTIs als Standard etabliert. Im Wissen um die hohe Resistenzbarriere moderner Substanzen wird der Verzicht auf NRTIs auch in der Primärtherapie untersucht. In der „Dualen Therapie" wird nur ein (oder auch gar kein) NRTI gegeben – dieses ist meist 3TC, da es am wenigsten toxisch und überdies generisch verfügbar ist. Mit Dovato® wurde in 2019 erstmals eine duale Therapie („2DR") zugelassen, sie gilt in den EACS-Guidelines seit 2021 bei bestimmten Bedingungen als „empfohlen" und nicht mehr nur als Alternative (siehe unten).

Empfohlene Kombination (als Alternative)

Dolutegravir plus 3TC: Dovato®, die fixe Kombination aus Dolutegravir und 3TC, ist seit August 2019 als erste 2DR für therapienaive PatientInnen verfügbar. Die Zulassung ab 12 Jahren (mindestens 40 kg), sofern keine Resistenzen gegenüber INSTIs oder 3TC vorliegen, basiert auf den beiden GEMINI-Studien. In diesen wurden Dolutegravir plus 3TC doppelblind mit Dolutegravir plus TDF+FTC an 1.433 PatientInnen mit einer Viruslast von weniger als 500.000 Kopien/ml verglichen (Cahn 2019). Nach 96 Wochen waren 89 versus 86 % unter der Nachweisgrenze, nach 144 Wochen 84 versus 82 %. Die Nicht-Unterlegenheit wurde damit erreicht. Bei den wenigen Fällen von Therapieversagen zeigte sich bislang praktisch keine einzige Resistenz. Schwere Nebenwirkungen waren gleich häufig, nur bei den „drug-related AEs" zeigte sich ein leichter Unterschied nach 96 Wochen (20 versus 25 %), ebenso bei einigen renalen und ossären Biomarkern. Die Tatsache, dass bei niedrigen CD4-Zellen unter 200 die Ansprechraten schlechter waren (nach 48 Wochen 79 versus 93 %, kleine Fallzahlen) führte zu intensiver Forschung nach der Evidenz einer schwächeren Wirkung. Wohl kaum eine Studie der letzten Jahre ist deshalb genauer untersucht worden als GEMINI: Bei hoher Viruslast gab es keine Unterschiede, weder hinsichtlich Blips oder niedrigen Virämien, auch nicht, wenn mit ultrasensitiven Assays gemessen wurde (Li 2019). Der virale Abfall unter Dovato® ist in den ersten Wochen praktisch identisch mit dem eines Standard-Regimes (Gillman 2019), sowohl im Plasma als auch im Sperma (Charpentier 2019). Interessanterweise war das Ansprechen auch bei schlechter Adhärenz nicht schlechter als bei einer Dreifachtherapie (Ait-Khaled 2021).

Fazit: ein relevanter Unterschied zwischen 2DR und konventionellen Regimen ist ziemlich unwahrscheinlich. Allerdings gibt es bislang auch keine eindeutigen Vorteile zu vermelden. Was wird gewonnen? Mit der Einführung von TAF ist der Bedarf an 2DR gesunken. In den EACS-Leitlinien wird die Kombination empfohlen, limitiert auf PatientInnen mit weniger als 500.000 Kopien/ml, ohne HBsAG und ohne PrEP-Vorgeschichte. Wir setzen Dovato® relativ viel ein, allerdings weiterhin eher selten in der Primärtherapie. Es wäre schön, wenn eine Studie eine bessere Verträglichkeit gegenüber TAF-haltigen Kombinationen zeigen könnte. Eine geringere Gewichtszunahme unter 2DR wäre mal ein Anfang.

Experimentelle 2DR-Kombinationen

Neben Dolutegravir plus 3TC sind auch andere 2DR-Regime versucht worden, mit meist mäßigem Erfolg. Viele alte Kombinationen sollen hier nicht mehr besprochen werden, die Studien waren außerdem oft nicht ausreichend gepowert.

Darunavir/r plus Raltegravir: In NEAT001 erhielten 805 PatientInnen entweder Darunavir/r+Raltegravir oder eine Standardtherapie aus Darunavir/r+TDF+FTC (Raffi 2014). Nach 96 Wochen waren Verträglichkeit und virologisches Versagen in etwa gleich häufig (19 versus 15 %). Ein leichter virologischer Nachteil zeigte sich aller-

dings bei niedrigen CD4-Zellen und hoher Viruslast. Über 96 Wochen lag das kumulative Resistenzrisiko für Darunavir/r+Raltegravir bei 3,9 %; im Standardarm wurden keine Resistenzen beobachtet (Lambert-Niclot 2016). Auch die Lipide waren etwas schlechter. Hinsichtlich renaler und ossärer Nebenwirkung schnitt Nuke-Sparing dafür besser ab (Bernadino 2015). In die EACS-Guidelines waren Darunavir/r+Raltegravir 2015 kurzzeitig als alternative Primärtherapie aufgenommen worden, inzwischen wurde dieser Ansatz jedoch wieder gestrichen. Es gibt kein Argument für diese aus 4 Pillen bestehende ART.

Lopinavir/r oder Darunavir/r plus 3TC: alle Substanzen sind generisch verfügbar. Die besten Daten liegen für Lopinavir/r vor. So wurde Lopinavir/r+3TC in der GARDEL-Studie an 426 PatientInnen gegen Lopinavir plus 2 NRTIs getestet (Cahn 2014). Nach 48 Wochen waren im dualen Arm 88 versus 84 % unter 50 Kopien/ml (bei hoher Viruslast sogar 87 versus 79 %) – es hatten mehr PatientInnen im Standardarm die ART aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Lopinavir/r+3TC könnte in Ressourcen-schwächeren Ländern Kosten sparen. Für Darunavir gibt es nur vorläufige Daten (Sued 2017). Hierzulande machen diese Kombis keinen Sinn.

Darunavir/r plus Maraviroc: enttäuschten in der MODERN-Studie (Stellbrink 2016). Nach 48 Wochen waren nur 77 % unter 50 Kopien/ml, verglichen mit 87 % im Standardarm aus Darunavir/r+TDF+FTC. Vor allem bei hoher Viruslast war Nuke-Sparing klar unterlegen (65 versus 80 %). Obwohl die Ergebnisse unabhängig vom verwendeten Tropismus-Test waren, ist zu vermuten, dass die Tropismus-Testung nicht immer valide Resultate lieferte. Die Verträglichkeit war vergleichbar. Obgleich meist keine Resistenzen auftraten, hat diese Nuke-Sparing-Strategie in der Primärtherapie nichts mehr zu suchen. Sie ist eben doch schwächer, egal warum.

Duale Therapie in der Primärtherapie

- Einzig für Dolutegravir+3TC (Dovato®) gibt es ausreichend Daten (GEMINI-Studien: getestet gegen TDF, nicht gegen TAF)
- Dovato® ist seit 2019 auch für die Primärtherapie zugelassen
- Es sollte nicht bei weniger als 200 CD4-Zellen oder einer HIV-RNA über 500.000 Kopien/ml eingesetzt werden, auch nicht bei HBsAg oder PrEP-Vorgeschichte
- Andere duale Therapien (mit Maraviroc, Raltegravir) waren zum Teil etwas schwächer als Standardtherapien, vor allem bei hoher Virämie
- Aber: Bislang existiert keinerlei Evidenz für eine bessere Verträglichkeit oder sonst einen relevanten Vorteil, keine Langzeitdaten

5. Ungünstige Primärtherapien, die vermieden werden sollten

T-20, Maraviroc, Etravirin und Tipranavir sind für die Primärtherapie nicht zugelassen, ebenso Juluca®. Toxische Präparate wie AZT und DDI (wird ohnehin vom Markt genommen) sollten ebenfalls vermieden werden, ebenso alte PIs wie Fosamprenavir oder Saquinavir (QT-Verlängerungen!). Zu den ungünstigen Kombinationen zählen zudem alle Monotherapien – und abgesehen von Dovato® auch alle Zweifachtherapien. NRTIs sollten nicht um die gleichen Basen konkurrieren, zwei Cytidin-Analoga (FTC+3TC) wirken antagonistisch. TAF plus TDF ist natürlich auch Unsinn. Früher untersuchte Strategien wie „Schaukeltherapien“ oder vorsichtiges Einschleichen machen in modernen Zeiten auch keinen Sinn und sollten unterbleiben.

Monotherapien: vor allem PIs wurden getestet. In MONARK erreichten nach 48 Wochen unter Lopinavir/r nur 64 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Ghosn 2010). Auch Darunavir/r schwächelte in einer Pilotstudie (Patterson 2009). Für Dolutegravir

gibt es Einzelfälle (Lanzafame 2017). Meist sind niedrige Virämien messbar. Angesichts der vielen gut verträglichen Kombinationen gibt es für diese Strategie keine Begründung (Gallant 2017).

Induktionstherapien: Gelegentlich wird auch heute noch die Frage aufgeworfen, ob nicht bei hoher Viruslast intensivere Ansätze nötig sind. Aus Sorge um schnelle Resistenzbildung wird dann mit einer „Induktion" aus vier oder fünf Medikamenten begonnen, die dann später deeskaliert wird. Validiert ist dieses Konzept nicht, eine Metaanalyse 2000–2016 zeigte keine Vorteile (Feng 2016). Mehr Einzelsubstanzen bringen nichts. Je zwei PIs oder NNRTIs statt einem hatten sogar negative Folgen. Auch für drei statt zwei NRTIs gibt es keinen Grund. ACTG 5095 zeigte bei 765 PatientInnen mit Efavirenz keinerlei Unterschiede zwischen Combivir® und Trizivir® (Gulick 2004). Mehr Wirkstoffklassen? Die größeren Studien zu drei statt zwei Wirkstoffklassen – zumeist mit veralteten Substanzen wie Nelfinavir und DDI+D4T – fanden keine Vorteile. Auch Raltegravir zusätzlich zu einer konventionellen ART bringt nichts (Kityo 2019). Dies war auch in mindestens zwei Studien der Fall, in denen frisch Infizierte eine PI/r-basierte Dreifachtherapie noch jeweils um Maraviroc und Raltegravir intensiviert hatten (Markovitz 2014, Chéret 2015). Fazit: Durch „Induktionstherapien" werden nur Toxizität und Kosten produziert. Sie sollten vermieden werden. Eine Ausnahme sind Fälle mit multiplen Primärresistenzen.

Leicht vermeidbare Fehler in der Primärtherapie

- Alle Mono- oder Duotherapien (abgesehen von Dolutegravir+3TC), aber auch ein „Einschleichen" – immer mit der ganzen ART anfangen!
- T-20, Tipranavir, Etravirin, Maraviroc, Long Acting (für Primärtherapie nicht zugelassen)
- Alte Medikamente: AZT, DDI, Saquinavir, Fosamprenavir, Nevirapin
- 3TC+FTC (antagonistisch), TAF+TDF, Triple- oder Quadruple-Nuke
- „Induktion" mit mehr als 3 Medikamenten, auch bei hoher Virämie
- Gleichzeitiger Beginn von Abacavir, Darunavir und NNRTIs (Allergiepotential)

Triple- oder Quadruple-Nuke – diese Strategien haben in der Primärtherapie nichts mehr zu suchen. Sie sind zu toxisch und insgesamt auch weniger wirksam (Gulick 2004). Unter AZT-freien Kombinationen wie TDF+3TC+Abacavir droht zudem ein frühes virologisches Therapieversagen, wahrscheinlich aufgrund niedriger genetischer Resistenzbarrieren (Gallant 2005, Khanlou 2005).

Literatur

Ait-Khaled M, Sierra Madero J, Estrada V, et al. Impact of treatment adherence on efficacy of dolutegravir plus lamivudine and dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: pooled analysis of the GEMINI-1 and GEMINI-2 clinical studies. HIV Res Clin Pract 2021, 23:9-14.

Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis 2010, 23:9-14.

Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001 randomised trial. Lancet HIV 2015, 2:e464-73.

Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, et al. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. Open Forum Infect Dis 2018, 5:ofy201.

Borges ÁH, Lundh A, Tendal B, et al. Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. Clin Infect Dis 2016, 63:268-80.

Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. Lancet Infect Dis 2014, 14:572-80

Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with TDF and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2017, 4:e486-e494.

Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48. Lancet 2019, 393:143-155.

Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. J AIDS 2019 Dec 10.

Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy – naive adults with HIV-1 infection. AIDS 2022; 36:39-48.

Calmy A, Tovar Sanchez T, Kouanfack C, et al. Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon. Lancet HIV. 2020 Oct;7(10):e677-e687.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9.

Charpentier C, Peytavin G, Burdet C, et al. Seminal HIV-1 RNA and drug concentrations in DTG+3TC dual therapy (ANRS167 LAMIDOL). MOPEB268, IAS 2019, Mexico City.

Chéret A, Nembot G, Mélard A, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2015, 15:387-96.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet 2014, 383:2222-31.

Cohen C, Molina J, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. JAIDS. 2012 Feb 16.

Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. AIDS 2014, 28:989-97.

Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. Ann Intern Med 2011, 154:445-56.

EACS: Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. October 201520172019. http://www.eacs.eu

Eron J, Hung CC, Baril JG, et al. Virologic Response by Baseline Viral Load With Dolutegravir Plus Lamivudine vs Dolutegravir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine: Pooled Analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Jan 16.

Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2011, 11:907-15.

Feng Q, Zhou A, Zou H, et al. Quadruple versus triple combination antiretroviral therapies for treatment naive people with HIV: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2019, 366:l4179.

Gallant J, Sugarman J. Dolutegravir monotherapy: when should clinical practice be clinical research? Antivir Ther 2017, 22:93-95.

Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. J Infect Dis 2005, 192:1921-30.

Ghosn J, Flandre P, Cohen-Codar I, et al. Long-term (96-week) follow-up of antiretroviral-naïve HIV-infected patients treated with first-line lopinavir/ritonavir monotherapy in the MONARK trial. HIV Med 2010, 11:137-42.

Gillman J, Janulis P, Gulick R, et al. Comparable viral decay with initial dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir-based triple therapy. J Antimicrob Chemother 2019, 74:2365-2369.

Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2004, 350:1850-1861.

Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. Clin Infect Dis 2008, 47:712-22.

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997, 337: 725-33.

Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, non-nucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. AIDS 2009, 23:1109-18.

Hester EK, Greenlee S, Durham SH. Weight Changes With Integrase Strand Transfer Inhibitor Therapy in the Management of HIV Infection: A Systematic Review. Ann Pharmacother 2022, 8:10600280211073321.

Hoffmann C, Schewe K, Fenske S, et al. Short-term neuropsychiatric tolerability of bictegravir combined with emtricitabine/tenofovir alafenamide in clinical practice. Antivir Ther 2020, 25:83-90.

Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV Med 2017, 18:56-63.

Hoffmann C, Wolf E. Pitfalls of cross-trial comparisons: a systematic review of randomized clinical trials using zidovudine, lamivudine and efavirenz in treatment naive HIV infected patients. Abstract P7.9/05, 11th EACS 2007, Madrid

Kelesidis T, Tran TTT, Brown TT, et al. Changes in plasma levels of oxidized lipoproteins and lipoprotein subfractions with atazanavir-, raltegravir-, darunavir-based initial antiviral therapy and associations with common carotid artery intima-media thickness: ACTG 5260s. Antivir Ther 2017, 22:113-26

Khanlou H, Yeh V, Guyer B, Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients. AIDS Pat Care STD 2005, 19:135-40.

Kityo C, Szubert AJ, Siika A, et al. Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: A randomised controlled trial. PLoS Med 2018, 15:e1002706.

Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. J Antimicrob Chemother 2016, 71:1056-62.

Lanzafame M, Nicolè S, Gibellini D, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected naive patients with an HIV-RNA load <100 000 copies/mL: a medium-term follow-up. J Antimicrob Chemother 2017, 72:2136-2138.

Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. J AIDS 2010, 55:39-48.

Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet 2009; 374:796-806.

Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Ann Intern Med 2014, 161:461-71.

Li JZ, Sax PE, Marconi VC, et al. No Significant Changes to Residual Viremia After Switch to Dolutegravir and Lamivudine in a Randomized Trial. Open Forum Infect Dis 2019, 11;6:ofz056.

Llibre JM, Álvarez H, Yzusqui M. Clinical Impact of Virological Failure and Resistance Analysis Definitions used in Pivotal Clinical Trials of Initial Antiretroviral Treatment: A Systematic Review. AIDS Rev 2018, 20:158-170.

Llibre JM, Pulido F, García F, et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. AIDS Rev 2015, 17:56-64.

Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis. 2017 Dec 9

Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. J AIDS 2008, 47:161-7.

Margot NA, Kitrinos KM, Fordyce M, et al. Rare emergence of drug resistance in HIV-1 treatment-naïve patients after 48 weeks of treatment with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. HIV Clin Trials 2016, 17:78-87.

Markowitz M, Evering TH, Garmon D, et al. A randomized open-label study of 3- versus 5-drug-combination antiretroviral therapy in newly HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2014, 66:140-7.

Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. J AIDS 2009, 52:350-6.

McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. Clin Infect Dis 2016, 62:853-62.

Mills A, Mildvan D, Podzamczer D, et al. Maraviroc once-daily nucleoside analog-sparing regimen in treatment-naive patients: randomized, open-label pilot study. J AIDS 2013, 62:164-70.

Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet 2008, 372:646-655.

Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet 2011, 378:238-46.

Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet HIV 2020, 7:e16-e26

Molina JM, Squires K, Sax PE. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018, 5:e211-e220.

Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. Clin Infect Dis 2015, 60:1842-51.

Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. HIV Med 2013, 14:49-59.

Orkin C, Eron JJ, Rockstroh J, et al. Week 96 results of a phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. AIDS 2019 Dec 10.

Orkin C, DeJesus E, Sax PE, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. Lancet HIV 2020, 7:e389-e400.

Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With HIV-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Clin Infect Dis 2019, 68:535-544.

Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA).: week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. Lancet HIV 2017, 4:e536-e546.

Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. J AIDS 2010, 55:49-57.

Punekar YS, Radford M, Parks D, et al. Is DTG+3TC and DTG+RPV effective and safe in clinical practice? Evidence from real world data. MOPEB267, IAS 2019, Mexico City.

Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet 2014, Aug 5, pub ahead of print

Rimsky L, Van Eygen V, Hoogstoel A, et al. 96-Week resistance analyses of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1-infected adults from the ECHO and THRIVE Phase III trials. Antivir Ther 2013, 18:967-77.

Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TDF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and TDF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J AIDS 2013, 62:483-6.

Rockstroh JK, Dejesus E, Lennox JL, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. J AIDS 2013, 63:77-85.

Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. HIV Med 2013, 14:519-29.

Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015, 385:2606-15.

Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. Antivir Ther 2011, 16:339-48.

Squires K, Kityo C, Hodder S et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. Lancet HIV 2016, 3:e410-e420.

Squires KE, Young B, Dejesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. AIDS 2010, 24:2019-27.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. NEJM 1999, 341:1865-73.

Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection. Lancet HIV 2019;6:e364-e372.

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. AIDS 2016; 30:1229-38.

Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. Clin Infect Dis 2010, 51:963-72.

Sued O, Figueroa MI, Gun A, et al. Dual therapy with darunavir/ritonavir plus lamivudine for HIV-1 treatment initiation: week 24 results of the randomized ANDES study. Abstract MOAB0106LB. 9tth IAS 2017, Paris.

van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99.

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. NEJM 2019, 381:803-815.

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013, 369:1807-18.

Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. Patient 2018, 11:561-573.

Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al. A randomized, double-blind comparison of STR elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. J AIDS 2014;65:e118-e120.

Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2019;6:e355-e363.

Wolf E, Schewe K, Klauke S, et al. First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Treatment decisions in the PROPHET study. 15th EACS 2015, Barcelona.

Young B, Vanig T, Dejesus E, et al. A pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48-week results of the SHIELD trial. HIV Clin Trials 2010, 11:260-9.

5.7. Umgang mit Nebenwirkungen

CHRISTIAN HOFFMANN

Die erste Generation antiretroviraler Therapien ist abgetreten. AZT, D-Drugs, Efavirenz, Nevirapin oder die meisten PIs werden kaum oder gar nicht mehr eingesetzt. Moderne Therapien sind viel besser verträglich. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder auch Nebenwirkungen, die früher bei fast der Hälfte der PatientInnen eine Umstellung erforderten, haben erheblich an Bedeutung verloren. Andererseits ist die Auswahl größer geworden, es lässt sich flexibler auch auf milde Nebenwirkungen oder solche reagieren, bei der ein Zusammenhang fraglich ist. In Europäischen Kohorten liegt die Rate Nebenwirkungs-bedingter Modifikationen etwa bei 20–25 % nach einem Jahr, bei zuletzt leicht rückläufiger Tendenz (Helleberg 2012, Pantazis 2015). Andererseits werden einige Nebenwirkungen erst nach der Zulassung offenbar – man denke nur an die Lipodystrophie, neuropsychiatrische Ereignisse oder Gewichtszunahme. Hinzu kommt die Sorge vor Langzeittoxizitäten.

Umstellungen wegen Akuttoxizität

Nicht immer muss eine ART sofort geändert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen in den ersten Wochen sind ungefährlich, können gut behandelt werden und bessern sich oft. Das gilt auch für milde ZNS-Störungen unter INSTIs. Bei milden Allergien kann man unter Antihistaminika ebenfalls abwarten. Bei einigen Problemen (siehe Kasten) muss eine ART jedoch zügig umgestellt werden.

Nebenwirkungen, die meistens eine Umstellung erfordern

- Schwere Diarrhoen, die trotz Loperamid persistieren (Lopinavir, Darunavir, weniger ausgeprägt andere PIs, aber auch Elvitegravir, Dolutegravir)
- Schwere Übelkeit (am ehesten AZT, selten TDF)
- Persistierende Schlafstörungen und andere neuropsychiatrische Ereignisse (Efavirenz, Dolutegravir, Bictegravir)
- Polyneuropathien (früher D-Drugs, Rückbildung oft sehr langsam)
- Schwere Anämien (AZT)
- Progrediente Muskelschwäche, Pankreatitis (früher D-Drugs, heute selten)
- Laktatazidose (früher D4T+DDI, heute sehr selten)
- Schwere Allergien mit Schleimhautbeteiligung und/oder Fieber (am ehesten ABC, NNRTIs, seltener auch Fosamprenavir, Darunavir)
- Niereninsuffizienz (TDF)
- Schwere Osteoporose, Osteomalazie (TDF, alle PIs)
- QT-Verlängerungen (Saquinavir, auch Rilpivirin, prinzipiell auch viele andere)
- Hepatotoxizität mit Transaminasen >100 U/l (Nevirapin, Tipranavir)
- Manifester Ikterus (Nevirapin, Atazanavir, Tipranavir)
- Rhabdomyolyse (Raltegravir)
- Depression, Psychosen (Efavirenz, evtl. auch Dolutegravir)

Die Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen bei einer virologisch erfolgreichen ART ist meist einfach. Das verdächtige Medikament wird durch ein anderes aus der gleichen Klasse ersetzt. Schwieriger wird es, wenn Ersatzmedikamente kontraindiziert sind oder Resistenzen vorliegen. Gerade in komplexen Fällen mit oft über 20 Jahren Vortherapie kann nur individuell entschieden werden. In einigen Zentren wurden deshalb „Umstellungssprechstunden“ etabliert, in denen in großer Runde schwierige Fälle gemeinsam von VirologInnen (wissen meist, was bei der speziellen Resistenzlage Sinn machen könnte) und KlinikerInnen (wissen meist, was bei ihrem Fall keinen Sinn macht) diskutiert werden.

Umstellungen wegen potentieller Langzeittoxizität

Immer wieder werden virologisch erfolgreiche und gut verträgliche Kombinationen aus Sorge vor potentiellen Langzeittoxizitäten umgestellt, sei es wegen Lipodystrophie oder renaler bzw. ossärer Probleme. Oft wird umgestellt, nur um etwas zu tun: Die Beschwerden sind eigentlich keiner Substanz wirklich zuzuordnen, kontrollierte Daten gibt es kaum (klassische Beispiele: Fatigue-Syndrom, Libidoverlust oder Gewichtszunahme etc.) – die ART wird trotzdem modifiziert, nach dem Motto: wenn's besser wird, hat man Recht gehabt. Wenn sich nichts ändert oder gar neue Nebenwirkungen auftreten, kann man wieder zurück wechseln.
Die große Zahl der Switch-Studien belegt vor allem: der Markt ist umkämpft. Jede Firma versucht, ihre Präparate mit möglichst breiter Zulassung auch für vorbehandelte PatientInnen auf den Markt zu bringen. Die Vorgaben der Zulassungsbehörden tun ein Übriges. So werden riesige „Switch"-Studien konzipiert, in denen entweder sofort oder etwas später auf das eigene Präparat gewechselt wird. Der Aufwand ist enorm, der Aussagewert oft begrenzt: Die PatientInnen laufen auf erfolgreichen ART-Regimen. Bei den offen randomisierten Studien ist außerdem zu beachten, dass alle Beteiligten von dem aktuellen Setting beeinflusst werden. Je größer die Auswahl, umso eher spielen auch moderate Nebenwirkungen eine Rolle. Wer will heute noch, gerade in einer klinischen Studie, eine „alte" Kombination nehmen? Wird man dann auf den Efavirenz-Arm oder den Arm mit „Fortführung der alten Kombination" und eben nicht auf das neue STR ausgelost, wird schnell bei nur moderaten Problemen umgestellt – und schon steigen die Abbruchraten der alten Kombination, steht das neue Präparat gut da. Als Beispiel sei Efavirenz genannt, das viele Jahre als Vergleichsarm herhielt: gerade in den letzten Jahren stiegen die Abbruchraten. Wenn sich dann aber auf der anderen Seite mit dem neuen Präparat neue Nebenwirkungen einstellen, wird seitens der Hersteller gerne argumentiert, bei einer Umstellung wäre eben immer ein gewisser Prozentsatz zu erwarten, der nach einem Wechsel Probleme bekäme. Geschickt lancierte, von der Industrie finanzierte „Reviews" suggerieren, dass man „proaktiv" über „zeitgemäße" Änderungen nachdenken soll – ohne dass eigentlich klar wird, warum. In diesem Kontext den Überblick zu behalten, ist nicht immer einfach.
Einfach nur zu zeigen, dass eine neue Therapie bei erfolgreich behandelten PatientInnen virologisch nicht unterlegen ist, reicht jedenfalls heute nicht mehr. Die wichtigeren Fragen sind eigentlich: Was wird gewonnen? Gibt es Daten zur Langzeittoxizität, gibt es auf lange Sicht irgendein Argument für den Wechsel? Wer sollte lieber nicht wechseln, wann ist das Risiko zu hoch? Wie relevant sind die Vortherapien? Leider werden diese Fragen oft gar nicht oder nur unzureichend beantwortet.
Fazit: Eine virologisch erfolgreiche, gut verträgliche ART fortzuführen, ist kein Kunstfehler. Auch Nevirapin hat noch seine Berechtigung. Nicht jede/r muss auf ein neues STR wechseln. Die wichtigsten neueren Switch-Studien werden im Folgenden besprochen. Ein spezieller Fokus soll auf der Frage liegen, was durch solche strategischen Umstellungen eigentlich besser wird.

Ersatz des Proteasehemmers

PIs haben zweifellos ein gewisses Potential für Langzeitnebenwirkungen. Die oft deutlichen Dyslipidämien könnten das kardiovaskuläre Risiko auf lange Sicht erhöhen. Insulinresistenzen, Fälle von Diabetes mellitus wurden beschrieben. Auch die Lipodystrophie wurden den PIs lange zugeordnet. Ob sie es durch PIs bedingt ist, wird in den letzten Jahren allerdings zunehmend in Zweifel gezogen (McComsey 2016). Interessanterweise sind auch übermäßige Gewichtszunahmen unter INSTIs deutlich häufiger als unter PIs (siehe unten).

Tabelle 7.1: Randomisierte Studien zum Ersatz des Proteasehemmers (Auswahl)

Studie, Referenz	n	Letzte ART	Wesentlicher Effekt des Wechsels
INSTIs			
SWITCHMRK (Eron 2010)	702	100% LPV/r	Wechsel auf Raltegravir (NRTIs gleich): AEs gleich (selten), Lipide besser Cave: Studie abgebrochen (RAL mehr VF)
STRATEGY-PI (Arribas 2014)	443	40 % ATV/r 40 % DRV/r	Wechsel auf Elvitegravir (Stribild®): AEs gleich (auch Diarrhoen), Lipide gering besser (Triglyzeride), leichter Kreatinin-Anstieg
NEAT022 (Gatell 2017)	415	51 % DRV/r 37 % ATV/r	Wechsel auf Dolutegravir (NRTIs gleich): DR-AEs häufiger (13 vs 7 %, meist mild), Lipide besser, GFR etwas schlechter, Gewichtszunahme
GS-1878 (Daar 2018)	578	48 % DRV/r 36 % ATV/r	Wechsel auf Bictegravir/FTC/TAF: DR-AEs häufiger (19 vs 2 %, meist mild, Kopfschmerzen), Lipide kaum verändert, GFR etwas schlechter
NNRTIs			
SPIRIT (Palella 2014)	476	37 % ATV/r 33 % LPV/r	Wechsel auf Rilpivirin (Eviplera®): AEs insgesamt gleich (allerdings 7 vs 0 Abbrüche), Lipide deutlich besser
DRIVE-SHIFT (Johnson 2019)	670	37 % DRV/r 22 % ATV/r	Wechsel auf Doravirin (Delstrigo®): DR-AEs häufiger (22 vs 2 %), meist mild, Lipide besser*
Maraviroc			
MARCH (Pett 2016)	395	35 % ATV/r 28 % LPV/r	Wechsel auf Maraviroc (NRTIs gleich): Lipide besser, BMD etwas besser

In allen Studien wurde offen gegen die Fortführung des PIs randomisiert. Soweit vorhanden, sind 48-Wochen-Daten aufgeführt. Alle PatientInnen waren zum Switch-Zeitpunkt mehrere Monate unter PIs und hatten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. VF = Virologisches Versagen. DR-AEs = Drug-related Adverse Events. PI/r kann auch PI/c bedeuten. *Ein Teil war zur Baseline auf Non-PI-Regimen (29 %).

Die Studienlage zum Ersatz eines virologisch erfolgreichen PIs durch andere Klassen liefert derzeit folgendes Bild: Er ist bei INSTIs und NNRTIs virologisch weitgehend sicher, wenn die Viruslast zuvor konstant supprimiert war und keine Resistenzen bestehen (Tabelle 7.1). Die Lipide werden durch den Ersatz des PIs fast immer günstig beeinflusst, allerdings spielt der Backbone auch gewisse eine Rolle: TDF hat einen günstigen Effekt, TAF keinen.

Bei der Lipodystrophie sind die Effekte des PI-Ersatzes eindeutig schwächer und auch bislang weniger gut charakterisiert. Auch sonst darf man sich nicht zu viel versprechen: gerade INSTIs werden nicht immer besser vertragen, in NEAT22 oder GS-1878 traten unter Dolutegravir bzw. Bictegravir mehr subjektive Nebenwirkungen auf. Dies gilt auch für Doravirin.

Der Ersatz des PIs kann auch virologische Risiken bergen, vor allem bei langjähriger Vorbehandlung. Diese bittere Erfahrung machte MSD in 2010 mit Raltegravir in den SWITCHMRK-Trials (Eron 2010): Insgesamt 702 PatientInnen auf einer stabilen Lopinavir/r-Therapie waren randomisiert worden, auf Raltegravir zu wechseln oder Lopinavir/r fortzuführen. Die Einschlusskriterien waren wenig strikt, einzig eine Viruslast unter 50 Kopien/ml unter mindestens drei Monaten Lopinavir/r-Therapie war gefordert. Nach 24 Wochen blieben nur 82 % mit Raltegravir unter 50 Kopien/ml,

verglichen mit 88 % unter dem fortgeführten PI. Die Studie wurde vorzeitig beendet. Durchbrüche betrafen vor allem länger vorbehandelte PatientInnen mit vorherigem Therapieversagen. Daten zu Resistenzen, Art und Dauer der Vorbehandlung lagen leider nicht vor, die Studie war etwas blauäugig konzipiert worden. Obwohl die Erfahrungen in einer kleinen spanischen Studie nicht reproduziert werden konnten (Martinez 2010), blieb nach SWITCHMRK etwas hängen. Die Firmen sind vorsichtiger geworden. In ähnlichen Studien wie STRATEGY-PI, aber auch in den Switch-Studien mit STRs (siehe unten) werden seitdem PatientInnen mit früherem Versagen konsequent ausgeschlossen – also oft genau die, bei denen es interessant gewesen wäre zu sehen, ob der PI wirklich nötig ist.

Ersatz der NNRTIs

Auch die Erstgenerations-NNRTIs Nevirapin und vor allem Efavirenz haben Nebenwirkungen. In GS-1160 wechselten die PatientInnen von Atripla® auf Odefsey®: Der Wechsel war sicher, die weiteren Effekte allerdings moderat. Interessanterweise sank die GFR sogar, allerdings wurden weniger Proteinurien und eine erhöhte Knochendichte gemessen. Die Lipide blieben ähnlich (positiver Effekt durch den Wechsel Efavirenz auf Rilpivirin, negativer Effekt durch TAF statt TDF). Wenn ein Wechsel auf Rilpivirin wegen Nahrungsrestriktionen nicht gewünscht ist, kommen auch INSTIs in Frage: In STRATEGY-NNRTI blieben 439 PatientInnen entweder unter ihrer NNRTI-Therapie (meist Efavirenz) oder wechselten auf Stribild®, der Koformulierung aus Elvitegravir/c und TDF+FTC. Die für Efavirenz typischen ZNS-Nebenwirkungen besserten sich, die virologische Kontrolle blieb bestehen (Pozniak 2014). Letzteres galt auch für die PatientInnen in STRIVING (Trottier 2017), die von meist NNRTI-basierten Regimen auf Triumeq® gewechselt waren. Allerdings traten in beiden Studien in den Switch-Armen häufiger Nebenwirkungen auf. Bei Elvitegravir/c waren es Kopfschmerzen und Übelkeit, bei Dolutegravir vor allem ZNS-Probleme. Auch hier wurde klar, dass gut verträgliche NNRTI-Regimes nicht gewechselt werden müssen.

Ersatz der NRTIs (untereinander)

Thymidin-Analoga wie D4T und AZT, denen eine führende Rolle bei der mitochondrialen Toxizität zugeschrieben wird, sollten heute in jedem Fall durch andere NRTIs ersetzt werden. D4T und DDI haben in der HIV-Therapie nichts mehr zu suchen, ihr Vertrieb wurde in Deutschland eingestellt. Eine Lipoatrophie bessert sich durch den Wechsel auf TDF oder Abacavir, zum großen Teil auch die Lipide (Review: Curran 2011). Vor allem das subkutane Fettgewebe an Armen und Beinen nimmt zu, wenngleich die Verbesserungen oft klinisch zunächst gar nicht erkennbar und nur in DEXA-Scans detektierbar sind. Auch für AZT ist die Lage klar: es sollte, wenn möglich, ersetzt werden, eine Lipoatrophie bessert sich ebenfalls (Ribera 2013).
Was ist mit TDF? Es scheint einen direkt lipidsenkenden Effekt zu haben. In der doppelblind-randomisierten Studie ACTG A5206 besserte schon die bloße Hinzufügung von TDF zu einer laufenden ART die Lipide gegenüber Placebo (Tungsiripat 2010). In mehreren randomisierten Studien war dies auch der Fall, wenn von ABC+3TC auf TDF+FTC gewechselt wurde, und zwar sowohl bei PatientInnen unter PIs (Behrens 2012) als auch unter Efavirenz (Moyle 2015). Wodurch der lipidsenkende Effekt zustande kommt, ist unklar. Ein negativer Effekt beim Wechsel auf TDF ist eine Verminderung der Knochendichte (McComsey 2011, Haskelberg 2012, Rasmussen 2012), die sich nach Ersatz von TDF bessert (Bloch 2014). Auch die potentielle Nephrotoxizität von TDF ist zu beachten.

Umstellungen wg. (potentieller) Nebenwirkungen: was ist gesichert?

- Die virologische Kontrolle bleibt fast immer bestehen
- Nur bei langer Vorbehandlung und Resistenzen im NRTI-Backbone ist sie gefährdet, vor allem bei Regimen mit niedrigerer Resistenzbarriere (Raltegravir)
- Bei PI-Ersatz bessern sich die Lipide nach Wechsel auf Rilpivirin, INSTIs oder Maraviroc, die klinische Relevanz dieser Änderungen bleibt allerdings unklar
- Ob sich auch eine Lipodystrophie ändert, ist unklar (wahrscheinlich eher nicht)
- Vertragen werden neue Kombinationen keineswegs immer besser, es kommt meist zu „neuen" (meist milden) Nebenwirkungen
- Die meisten Substanzen können durch Substanzen der gleichen Gruppe ersetzt werden, wenn nicht spezifische Mutationen vorliegen
- AZT sollte aufgrund seiner Toxizität durch andere NRTIs ersetzt werden
- Der Ersatz von ABC durch TDF bessert die Lipide, durch TAF ändert sich nichts
- Der Ersatz von TDF durch TAF oder ABC verbessert die Nierenfunktion und mindert die negativen Effekte auf die Knochendichte

Mit TAF sind zumindest diese Probleme hinfällig. In mehreren Studien war der Wechsel von TDF auf TAF hinsichtlich ossärer und renaler Probleme günstig, und zwar sowohl bei Nierengesunden als auch bei vorgeschädigten Nieren (Mills 2016, Pozniak 2016). Allerdings sind die lipidsenkenden Effekte unter TAF nicht mehr vorhanden, in einer Studie stiegen die Lipide nach Wechsel von TDF auf TAF deutlich an (Mills 2016). In GS 1717, einer großen doppelblind-randomisierten Studie, blieb der Wechsel von Abacavir auf TAF (anders als bei TDF) ohne jede Auswirkung auf Lipide bzw. renale und ossäre Biomarker (Winston 2018). Gewichtszunahmen unter TAF werden diskutiert, eine Analyse mehrere Studien ergab einen signifikanten Effekt (DeJesus 2019). Allerdings wird diskutiert, ob TAF lediglich der toxische, katabole Effekt (der auch zu beweisen wäre) von TDF fehlt.
Ein Wechsel auf Tenofovir-haltige Triple-Nuke-Kombinationen ist schon aus virologischen Gründen zu vermeiden, das Risiko für virologisches Therapieversagen ist zu hoch (siehe unten).

Nebenwirkungen, nach Organsystemen geordnet

Im Folgenden soll eine praxisorientierte Übersicht gegeben werden, die vor allem die Konsequenzen hinsichtlich der ART diskutiert. Aus Platzgründen wird auf die oft sehr detaillierten Empfehlungen zum Management, die über ART-Modifikationen hinausgehen, verzichtet. Im Kasten sind die wichtigsten Dinge zusammengefasst.

Nebenwirkungen moderner ART, Management auf einen Blick

- **Fettstoffwechselstörungen:** Möglichst PIs und Efavirenz ersetzen, vorzugsweise ungeboosterte ART plus Statine, TDF statt TAF erwägen, ggf. auch Metformin (cave Dolutegravir), strenge LDL-Zielwerte wie bei HIV-negativen PatientInnen
- **Gastrointestinal:** Übelkeit fast nur unter AZT, Diarrhoen meist unter PIs und Elvitegravir. ART-Wechsel besser als symptomatisch (ggf. Loperamid)
- **Gewichtszunahme:** Alle INSTIs (v.a. Dolutegravir, Bictegravir), aber auch TAF. Frauen, Schwarze mehr betroffen, der Sinn eines ART-Wechsels ist noch unklar
- **Haut:** Allergien unter NNRTIs, Darunavir/r, Abacavir (HLA-Typisierung obligat!) in den ersten Wochen, keine Prophylaxe sinnvoll, nie gleichzeitiger Beginn
- **Kardiovaskuläres System:** Myokardinfarkte durch Abacavir, evtl. auch PIs. Bei hohem Risiko andere Regime erwägen, je höher, desto dringlicher
- **Knochen:** Osteoporose, seltener Osteomalazie unter TDF, PIs. Bei Evidenz oder Risiko möglichst Ersatz! Großzügig Vitamin D, ggf. auch Biphosphonate

- **Leber:** Transaminasen erhöht vor allem durch Nevirapin, Tipranavir, seltener auch alle anderen ARVs (cave virale Hepatitiden, unter MSM häufig). Bilirubin unter Atazanavir erhöht, GGT unter Nevirapin
- **Lipodystrophie:** Alte NRTIs, alte PIs. Rückbildung nur langsam, unvollständig. Bei schwerer Lipoatrophie Sculptra®
- **Niere:** TDF!, vor allem in Kombination mit geboosterten PIs. Cave Kreatinin-Erhöhung unter INSTIs (Hemmung der Sekretion)
- **Neuropsychiatrisch:** Efavirenz, aber auch geringer ausgeprägt Dolutegravir, Bictegravir (vor allem Schlafstörungen, aber vielgestaltige Klinik)

Fettstoffwechselstörungen

Hyperlipidämien sind häufig; vor allem unter geboosterten PIs (vor allem Lopinavir/r) steigen Triglyzeride und triglyzeridreiche Lipoproteine (VLDL), begleitet von LDL-Erhöhungen (Carr 1998, Maggi 2017). Hinzu kommen oft Hyperinsulinämie und Insulinresistenz. Der Mechanismus ist multifaktoriell und sowohl durch eine Inhibition des GLUT4-Transporters bedingt wie auch eine vermehrte ApoB-Freisetzung mit erhöhtem Umsatz freier Fettsäuren und Lipolyse (Liang 2001). Darunavir oder Atazanavir haben deutlich weniger metabolischer Nebenwirkungen als alte PIs (Spinner 2016). Dyslipidämien sind auch unter Efavirenz typisch, es sollte durch andere NNRTIs ersetzt werden. Unter TDF werden dagegen (moderat) lipidsenkende Effekte beobachtet, nicht jedoch unter TAF (Santose 2019, Milinkovic 2019). Für das kardiovaskuläre Risiko und die weitere Behandlung sollten gängige Scoring-Systeme (Procam oder Framingham) wie HIV-negativen Personen verwendet werden. Bei erhöhten Glukosewerten ist das HbA1c zu bestimmen.
Bei einem kardiovaskulären Zehnjahresrisiko über 10 % sind Diät, Bewegung und ein Ersatz des PIs (siehe weiter oben) zu diskutieren. Natürlich muss auch über Rauchen geredet werden (Petoumenos 2016).
Die Grenzwerte sind strenger als früher definiert: Die EACS-Leitlinien (2019) empfehlen LDL-Werte von <80 mg/dl, in der Sekundärprävention, bei hohem Risiko und/oder Diabetes mellitus sogar <55 mg/dl. Ohne Statine ist dies freilich meist nicht erreichbar. Rosuvastatin oder Atorvastatin sind anderen vorzuziehen, Vorsicht ist wegen Interaktionen geboten, vor allem wenn der PI bzw. ein Booster in der ART verbleiben muss (niedrige Dosen wählen).

Tabelle 7.2: Optionen bei HIV-assoziierter Lipodystrophie und metabolischen Komplikationen

Allgemeine Maßnahmen (Ernährung anpassen, körperliche Betätigung, Nikotinentwöhnung)
Umstellung der ART – Ersatz des PIs, Efavirenz, alter NRTIs, TDF statt TAF?
Statine, z. B. Atorvastatin oder Rosuvastatin (Generika!), möglichst ohne Booster-ART (auch an Genvoya® denken) wegen Interaktionen
Metformin (Generika) – Vorsicht bei Dolutegravir (niedrigere Metformin-Dosen wählen)
Chirurgische Maßnahmen

Metformin (2 x 500–1000 mg täglich) zeigte in zwei Studien einen positiven Effekt auf Insulinresistenz sowie eine tendenzielle Reduktion des intraabdominalen (aber auch subkutanen) Fettgewebes. Außerdem kann es zusammen mit Ausdauertraining die muskuläre Verfettung rückgängig machen. Zu beachten sind Interaktionen mit Dolutegravir, die zu höheren Metforminspiegeln führen können (Cave bei Niereninsuffizienz).

Gastrointestinaltrakt

Gastrointestinale Beschwerden waren früher häufig, Übelkeit unter AZT geradezu klassisch. Statt symptomatischer Behandlung mit Metoclopramid (Paspertin®), Dimenhydrinat (Vomex®) sollte AZT besser entfernt werden. Bei TDF oder modernen antiretroviralen Substanzen ist nur sehr selten eine Intervention erforderlich, meist liegt eine psychische Abneigung der Betroffenen vor. Wahrscheinlicher sind Diarrhoen, die unter allen PIs beobachtet werden, vor allem Lopinavir, weniger auch unter Darunavir. Auch unter Elvitegravir sind Diarrhoen, selten auch unter Dolutegravir oder Bictegravir. Wenn möglich, sollte der PI oder Elvitegravir ersetzt werden, nur selten sind symptomatische Therapien wie Flohsamen (Mucofalk®, 1–2 Mal täglich ein Esslöffel, max. 30 g/Tag) oder Probiotika (kontrovers) sinnvoll. Loperamid- oder Opiumtinkturen helfen kurzfristig, es bestehen allerdings Gewöhnungseffekte und Missbrauchspotential. Je nach zeitlichem Auftreten der Diarrhoen sind auch infektiöse und andere Ursachen wie Laktose/Fruktoseintoleranzen auszuschließen, vor allem wenn ein ART-Wechsel keine Linderung bringt.

Gewichtszunahme

Wohl eines der wichtigsten Themen der letzten Jahre (Reviews: Hester 2022, Kanters 2022). Schon die schiere Masse an (meist) Kohortenstudien verwirrt. Zahlreiche Störgrößen sind zu beachten, die Ursachen für Gewichtszunahme sind vielschichtig. Wer wurde warum wie oft gewogen? Gerade wenn das Gewicht nicht systematisch erfasst wird (was in den wenigsten Kohorten der Fall ist), ist das Verzerrungspotential gross. Zudem legen die meisten Menschen über die Zeit an Gewicht zu, was es erschwert, den zusätzlichen Effekt der ART herauszurechnen, insbesondere den Effekt einer einzigen Substanz. Bei einer mittleren Gewichtzunahme von einem bis zwei Kilo gibt es außerdem meist einige Personen, die ganz erheblich zugenommen haben, andere haben ein relativ stabiles Gewicht und wieder andere haben sogar abgenommen. Es werden zunehmend standardisierte Auswertungen gefordert, um das Problem genauer zu beleuchten (Venter 2021).

Vor allem Dolutegravir, Bictegravir, aber auch ältere INSTIs sind involviert. Teilweise ist die Gewichtszunahme exorbitant. Frauen und schwarze Menschen sind vermehrt betroffen, in der ADVANCE-Studie hatten südafrikanische Frauen nach 2 Jahren im Durchschnitt über 9 kg zugenommen (Venter 2020), und zwar vorwiegend Fett, wie DEXA-Scans belegten. In den großen Studien 1489/90 waren es unter Bictegravir und Dolutegravir etwa 4–5 kg nach 3 Jahren (Orkin 2020). In einer gepoolten Analyse von 8 randomisierten Studien an 5.680 therapienaiven Personen 2003–2019 hatten innerhalb von nur 2 Jahren über 17 % mehr als 10 % des Körpergewichts zugenommen (Sax 2019). In der OPERA-Kohorte (ambulante US-Zentren, 5.536 Personen) nahmen 18 % innerhalb von 28 Wochen mehr als 5 % ihres Gewichts zu, 9 % innerhalb von 54 Wochen sogar mehr als 10 % (Hsu 2022). In einer landesweiten Kohorte aus Griechenland lag die Prävalenz von Adipositas bei 5,7 % zu Beginn der ART-Behandlung und nach vier Jahren Behandlung mit NNRTIs, PIs und INSTIs jeweils 12,2 %, 14,2 % bzw. 18,1 % (Pantazis 2022).

Aber was ist bei therapienaiven PatientInnen verwertbar? Angesichts der multifaktoriellen Genese der Adipositas (Confounder?) wird immer auch ein „Return-to-Health"-Effekt herangezogen – dieser ist unter INSTIs aufgrund ihrer rascheren Viruslast-Absenkung möglicherweise größer. Wer untherapiert und in fortgeschrittenem Stadium mit einem INSTI beginnt, senkt rasch seine Viruslast – und nimmt erst einmal, positiv gesehen, zu.

Der „Return to Health"-Effekt erklärt nicht alles. Auch bei guter Virussuppression ist eine deutlichere Gewichtszunahme unter INSTIs nicht selten. Nach dem Wechsel auf Dolutegravir war in der Schweizer Kohorte (n=2.186) ein moderater, aber signi-

fikanter Anstieg des Gewichts zu beobachten; insgesamt 22 % hatten mindestens 5 % Körpergewicht zugenommen, Risikofaktoren auch hier Frauen und Schwarze (Mugglin 2019). In NEAT22 wechselten PatientInnen von Darunavir/r auf Dolutegravir, innerhalb eines Jahres führte dies zu einem Kilo Gewichtszunahme (Waters 2018). Zahlreiche Studien haben sich mittlerweile mit den Mechanismen beschäftigt. Spekuliert wird, dass INSTIs Effekte auf Adipozyten, Adiponectin, Mitochondrien, Insulinresistenz, aber auch Melanocortin-Rezeptoren haben (Domingo 2020, Ayissi 2022, Jung 2022). Teilweise gibt es gute Evidenz aus Tiermodellen, teilweise sind es Vermutungen. Wahrscheinlich besteht auch eine genetische Prädisposition (Cindi 2021), möglicherweise ist auch das Darmmikrobiom involviert.
Es sind aber vermutlich nicht nur die INSTIs. Auch der Backbone spielte eine Rolle, vor allem TAF scheint involviert zu sein. In ADVANCE war der Effekt unter Dolutegravir plus TAF jedenfalls besonders ausgeprägt (Venter 2019), eine gepoolte Analyse von 7 Studien ergab eine Gewichtszunahme von mindestens einem Kilo pro Jahr, verglichen mit TDF (DeJesus 2019). Die Effekte scheinen nichts mit HIV zu tun zu haben. Auch in der größten (und doppelblind randomisierten) PrEP-Studie, DISCOVER, nahmen die Teilnehmer zu: nach 96 Wochen um 1,7 kg unter TAF+FTC, verglichen 0,5 kg unter TDF+FTC (Ogbuagu 2021).
In Switch-Studien wurde ein niedriges Baseline-Gewicht als Risikofaktor für starke Gewichtszunahme ermittelt. Außerdem kam es zu einer deutlicheren Gewichtszunahme, wenn von Efavirenz oder von TDF gewechselt wurde (Erlandson 2022). Möglicherweise spielen also neben den INSTI-Effekten auch „katabole“ Effekte eine Rolle. Auch dafür gibt es gute Argumente: Gewichtsabnahmen unter TDF-haltiger PrEP (Review: Shah 2022), ein fehlender Effekt durch Absetzen von TAF in der randomisierten TANGO-Studie (Osiyemi 2022) und mehr Zunahme mit Dolutegravir+3TC als mit TDF-haltigen Dolutegravir-Regimen in GEMINI (Cahn 2022).
Fazit: Die Datenlage wächst rasant, und zwar zuungunsten der INSTIs und zum Teil auch TAF. Die Mechanismen bleiben indes unklar (Wirkung oder Nebenwirkung?), sie sind möglicherweise heterogen. Noch nicht gut erforscht sind die Folgen (Diabetes? Hypertonus? CVD?). Es dringend standardisierte und detaillierte Messungen des Gewichts in alle zukünftigen Zulassungsstudien erforderlich, mit langen Nachbeobachtungen, überdies Switch-Studien und Grundlagenforschung (Prädisposition, ZNS-Effekte – z.B. Melanocortin-4-Rezeptoren). Es bleibt einiges zu tun. Wichtig ist, dass standardisierte Parameter und Stopp-Regeln definiert werden. So können die Meinungen über eine akzeptable Gewichtszunahme auseinandergehen, und zwar sowohl bei PatientInnen, als auch bei den BehandlerInnen.

Was wir über Gewichtszunahme wissen (und was nicht)

- Vor allem INSTIs wie Bictegravir und Dolutegravir sind involviert
- Viele Mechanismen werden vermutet, eine Prädisposition ist wahrscheinlich
- Die Effekte werden entweder durch TAF verstärkt oder durch TDF reduziert, für beide Theorien gibt es inzwischen gute Argumente
- Gewichtszunahmen können zum Teil erheblich sein (10–20 %), die klinischen Folgen sind aber noch nicht eindeutig herausgearbeitet
- Unklar ist, ob die Umstellung auf andere Therapien die Gewichtszunahme oder metabolische Veränderungen verlangsamen, aufhalten oder umkehren kann

Einig ist man sich nur, dass die Effekte wahrscheinlich nichts mit der Lipodystrophie zu tun haben (siehe unten) sondern eher auf vermehrte Nahrungsaufnahme (Appetit!) zurückzuführen sind.

Haut und allergische Reaktionen

Allergien sind seltener geworden als früher. Sie kommen vor allem noch unter NNRTIs, Darunavir und – bei fehlender HLA-Testung – unter Abacavir vor. Die NNRTI-Allergie ist eine reversible, immunologisch vermittelte, systemische Reaktion. Sie manifestiert sich typischerweise als makulopapulöses, juckendes und konfluierendes Exanthem – insbesondere am Körperstamm und an den Armen. Zu beobachten ist sie am häufigsten unter Nevirapin, aber auch unter anderen NNRTIs. Fieber kann vorausgehen, weitere Symptome sind Myalgien, Müdigkeit und Schleimhaut-Ulzerationen. Die Allergie beginnt meist in der zweiten oder dritten Therapiewoche. Frauen sind vor allem bei Nevirapin häufiger und schwerer betroffen (Bersoff-Matcha 2001). Symptome mehr als 8 Wochen nach Therapiebeginn haben fast immer andere Gründe. Schwere Verläufe wie Stevens-Johnson-Syndrom, akute toxische Epidermolyse (Lyell-Syndrom) oder eine anikterische Hepatitis sind selten. Alarmsignale einer schweren Hautreaktion sind Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung, Exfoliation, Transaminasenerhöhung (>5fach über der Norm) oder Fieber >39 °C. Der NNRTI muss dann sofort und für immer abgesetzt werden. Etwa 50 % der NNRTI-Allergien sind trotz Fortführung der Therapie rückläufig. Dabei können Antihistaminika hilfreich sein, die prophylaktische Gabe von Kortikoiden oder Antihistaminika ist dagegen wirkungslos.

Das unter dem Sulfonamid-haltigen PI Darunavir auftretende Exanthem ist klinisch nicht von einem NNRTI-Rash zu unterscheiden. Es ist reversibel und spricht gut auf Antihistaminika oder Steroide an meist kann Darunavir fortgeführt werden (Nishijima 2014). Die Häufigkeit liegt bei etwa 10 %, Darunavir sollte deshalb auf keinen Fall gleichzeitig mit NNRTIs oder Abacavir begonnen werden.

Die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (HSR) ist ein systemisches Geschehen, das sich mehrheitlich in den Wochen, häufiger sogar in den ersten Tagen manifestiert und fatal sein kann (siehe oben). Die HSR ist eng mit dem HLA-B*57:01-Allel (6 % KaukasierInnen, SchwarzafrikanerInnen 0,4 %) assoziiert (Orkin 2010), mit dem Abacavir interagiert und eine polyklonale T-Zell-Antwort induziert (Illing 2013). In der prospektiven Predict-Studie (1.956 Personen aus 19 Ländern) verhinderte der HLA-B*57:01-Test eine HSR relativ sicher, wenn bei positivem Test auf Abacavir verzichtet wurde (Mallal 2008). Eine HSR ohne HLA*B57 ist extrem selten. Die Diagnose wird klinisch gestellt. In 70 % ist die Haut beteiligt, bei 80 % besteht Fieber. Gastrointestinale Symptome mit Übelkeit und Diarrhoe sind häufig begleitend. Auch ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde beschrieben (Bossi 2002). Nach Ende der Abacavir-Therapie sollten die Symptome rasch rückläufig sein. Spezifische Therapie-Optionen einer HSR bestehen nicht. Nach dokumentierter oder vermuteter HSR ist eine Reexposition kontraindiziert.

Kardiovaskuläres System

Wie bereits in der Medikamentenübersicht dieses Buches (Kapitel 5.2) hingewiesen, fanden diverse Kohortenstudien (Young 2015, Marcus 2016, Dorjee 2018, Jaschinski 2022) erhöhtes Myokardrisiko unter Abacavir. Es war moderat und war etwa um das 1,5–2,5fache erhöht, vor allem wenn innerhalb der letzten 6 Monate eine Exposition vorgelegen hatte. Auch hier sind potentielle Confounder zu beachten. Allerdings sind die prothombogenen Pathomechanismen mittlerweile gut erklärt, was die Beobachtungen plausibel erscheinen lässt. Die Mechanismen beinhalten eine vermehrte Plättchen-Aggregation und -Aktivierung (Mallon 2018, O'Halloran 2018, Taylor 2018).

Wir sind dazu übergegangen, Abacavir vor allem bei hohem kardiovaskulärem Risiko durch andere Optionen zu ersetzen. Je höher das Risiko, desto schneller und aktiver. In Zeiten dualer Therapien scheint die Substanz weitgehend verzichtbar zu sein.

Triumeq®, die Kombination aus Dolutegravir plus ABC/3TC, ist weitgehend aus dem Alltag verschwunden und durch Dovato® (Dolutegravir plus 3TC) und andere Präparate ersetzt worden.
Auch für PIs wie Darunavir ist in Kohorten immer wieder auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben worden (Lundgren 2017), möglicherweise durch die Dyslipidämie – der Effekt ist aber wahrscheinlich schwächer als bei Abacavir und beeinflusst Therapieentscheidungen eher nicht.

Knochen

Ein Verlust der Knochendichte von 2–6 % ist in den ersten zwei Jahren nach ART-Beginn unter allen Regimen zu beobachten (Brown 2015, Hoy 2017). Die Größenordnung dieser Demineralisierung entspricht in etwa der bei Frauen in den ersten beiden Jahren nach der Menopause (Finkelstein 2008). Im weiteren Verlauf scheint die Knochendichte relativ stabil zu bleiben (Bolland 2011). Ursachen sind eine gesteigerte Osteoklastogenese und ein erhöhter Knochenumsatz (Seminari 2005), das Risiko einer Osteoporose wird um das 2–3fache erhöht (Brown 2015). Auch in der SMART-Studie zeigten sich ein signifikant höherer Knochendichte-Verlust und eine höhere Frakturrate bei kontinuierlicher Therapie im Vergleich zu Therapiepausen (Grund 2009). Andere Studien fanden dagegen keine erhöhte Frakturrate (Mundy 2002). In der START-Studie war Knochendichteminderung eine der wenigen Nachteile des frühen ART-Beginns (Hoy 2017).
Obwohl Knochenverlust immer multifaktoriell bedingt ist, gibt es Hinweis für einige antiretrovirale Medikamente. PIs interagieren als potente Cytochom P450-Inhibitoren u.a. auch mit der Vitamin D-1α-Hydroxylase. Eine Metaanalyse fand ein leicht erhöhtes Osteoporose-Risiko unter PIs (Brown 2015), das nach Adjustierung auf Risikofaktoren jedoch verschwand. Auch Kohortenstudien brachten widersprüchliche Daten. Einige fanden ein erhöhtes Frakturrisiko (Womack 2013), andere nicht (Costaglia 2019).
Auch TDF ist beteiligt (Review: Shiau 2020), die Knochendichte nimmt stärker ab als unter anderen Substanzen. Teilweise wurden erhöhte Frakturraten gefunden (Horizon 2011, Borges 2016), teilweise aber auch nicht (Cooper 2010, Hill 2018). Nach Wechsel auf TAF bessert sich die Knochendichte und ossäre Aktivierungsmarker zum Teil deutlich, das Frakturrisiko bleibt insgesamt aber gleich. Biphosphonate scheinen bei Osteopenie wirksamer zu sein als der TDF-Ersatz (Hoy 2019).
Neben der Osteoporose ist TDF auch an der Osteomalazie beteiligt, einer unzureichenden Mineralisierung des Knochens. Diese entsteht meistens durch eine gestörte Aufnahme, Aktivierung oder Rezeptorwirkung von Vitamin D oder einen Mangel der Mineralisierungssubstrate Calcium und Phosphat. Bei HIV-Infizierten liegt wesentlich häufiger ein Vitamin D-Mangel vor als in der Allgemeinbevölkerung. TDF führt über die mitochondriale Tubulopathie zu einem renalen Phosphatverlust, der nach Absetzen meist reversibel ist (Wanner 2009).
Was bleibt als Konsequenz für die ART? Nach den aktuellen EACS-Guidelines (EACS 2021) sollte erwogen werden, TDF in folgenden Situationen zu ersetzen: Manifeste Osteoporose, progressiver Knochenverlust, vorangegangene Fragilitätsfraktur. Wir würden überdies dazu raten, die Notwendigkeit von TDF zu überdenken, sofern klassische Risikofaktoren vorliegen. Dazu zählen höheres Alter, weibliches Geschlecht, Hypogonadismus, Familienanamnese von Hüftfrakturen, niedriger BMI, Rauchen, körperliche Inaktivität, Frakturen mit geringem Trauma in der Vorgeschichte, vermehrter Alkoholkonsum und dauerhafte Steroid-Einnahme.

Leber

Für alle PIs, NNRTIs, NRTIs, aber auch für Maraviroc und sämtliche INSTIs gibt es Berichte über Leberenzymerhöhungen bis hin zu schweren hepatotoxischen Reaktionen (Núñez 2010). Sie sind aber selten und betreffen eher Risiko-PatientInnen mit Virushepatitiden, Alkoholproblemen oder potentiell hepatotoxischer Komedikation. Leberschädigungen haben verschiedene Mechanismen, wichtige Hinweise gibt der Zeitpunkt des Auftretens (Cai 2019).

Hypersensitivitätsreaktionen mit Leberbeteiligung sind typisch für Abacavir (HLA-Status?) und die NNRTIs, vor allem Nevirapin, aber auch Darunavir. Sie sind dosisunabhängig und treten in den ersten 4 bis 12 Wochen auf. Vor allem bei Nevirapin ist immer Vorsicht geboten (siehe oben)! Bei Absetzen ist eine rasche Normalisierung zu erwarten. Eine direkte Medikamententoxizität entwickelt sich dagegen langsamer und innerhalb von Monaten (Price 2010). Auch die durch mitochondriale Toxizität verursachte hepatische Steatosis unter NRTIs wird oft erst nach Jahren manifest. Dies gilt auch für die Hepatotoxizität einiger PIs, insbesondere bei chronischer Hepatitis (Sulkowski 2004). Tipranavir verursacht die deutlichsten Leberwerterhöhungen aller PIs, es sind fatale Verläufe beschrieben (Chan-Tack 2008). Bei Atazanavir ist die Hemmung der UDP-Glucuronyltransferase typisch, die sehr oft zu Hyperbilirubinämie und Ikterus führt – es sollte eigentlich ebenfalls nicht mehr verwendet werden. Auch für alle INSTIs sind (meist moderate) Leberwertveränderungen beschrieben. Eine erhöhte γGT ist typisch für Nevirapin (seltener Efavirenz) und kann bei moderater Ausprägung toleriert werden. Sie setzt die Betroffenen allerdings mitunter dem Verdacht auf übermäßigen Alkoholkonsum aus.

Erhöhte Leberwerte sind nicht immer Ausdruck einer spezifischen Toxizität. So kann ein Immunrekonstitutionssyndrom Ursache sein, es tritt meist bei schwerem Immundefekt in den ersten Monaten unter ART auf, unabhängig vom Regime (Price 2010). Differentialdiagnostisch ist immer auch an virale Hepatitiden zu denken: Besteht eine akute Hepatitis A, C, E? Liegt ein Rebound einer Hepatitis B vor, bei Absetzen von HBV-wirksamen Medikamenten wie TDF oder TAF? Oder ein initialer Flair unter einer Hepatitis-C-Therapie, gerade bei Hepatitis B-Koinfektion (Bersoff-Matcha 2017)? Letztlich kommen auch andere Ursachen in Frage, und nicht selten hat sportliche Aktivität eine moderate GPT-Erhöhung verursacht.

Vor und unter ART sollten die Leberwerte kontrolliert werden, am besten nach 4 Wochen und dann dreimonatlich. Ohne klinische Symptomatik kann die ART bei moderater GPT-Erhöhung unter engmaschigere Kontrolle fortgeführt werden. Eine Leberbiopsie kann eine NRTI-induzierte Steatose von anderen Leberschäden abgrenzen. Sie kommt aber nur noch in Ausnahmesituationen in Frage.

Lipodystrophie

Obwohl das Syndrom sowohl morphologische als auch laborchemische Veränderungen umfasst (Carr 1998), soll es an dieser Stelle vor allem um die Fettverteilungsstörungen gehen. Vorwiegend durch D-Drugs, AZT und wahrscheinlich auch alte PIs wie Indinavir oder Saquinavir verursacht, ist die klassische Lipodystrophie heute selten (Srinivasa 2014). Allerdings bleibt die Rückbildung oft unvollständig, was viele langjährig behandelte PatientInnen stark belastet. Oft ist die klinische Diagnose durch physiologische Alterungsprozesse erschwert, die als Lipodystrophie fehlinterpretiert werden können. Eine gute Definition oder Klassifikation fehlen bis heute. Diagnostisch kommen DEXA-Scan, CT oder MRT in Frage, um Veränderungen zu objektivieren. Einfacher – aber ungenauer – sind anthropometrische Messmethoden wie Taillenumfang (waist circumference) oder Taillen-Hüft-Quotient (waist-to-hip ratio). Im Einzelfall helfen diese Untersuchungen allerdings selten weiter.

Typisch ist der gleichzeitige Verlust subkutanen Fettgewebes (Lipoatrophie) im Gesicht (periorbital, bukkal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten („Storchenbeine"), oft kombiniert mit einer Akkumulation von viszeralem Fettgewebe („Büffelnacken", „Crixibelly") (Grunfeld 2010). Hinzu kommen metabolische Veränderungen, wie Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Dyslipidämien. Erklärt wird die Lipodystrophie durch die mitochondriale Toxizität der NRTIs im Fettgewebe (Brinkman 1999).
Die Therapie der Lipodystrophie bleibt schwierig. NRTIs und alte PIs sollten möglichst aus der ART entfernt werden. Besonders der periphere Fettverlust bessert sich oft erst nach Jahren (siehe oben). Rekombinante humane Wachstumshormone (HGH, z. B. Serostim®, 4–6 mg/d s.c.) sind in Studien über 8–12 Wochen zur Reduktion ausgeprägter viszeraler Fettansammlungen getestet worden. Leider waren die Effekte nach Absetzen nicht von Dauer. Chirurgische Interventionen (z. B. Fettabsaugung) sind nur noch in Einzelfällen indiziert (Guaraldi 2011). Bei ausgeprägter fazialer Lipoatrophie kann eine wiederholte Unterspritzung mit poly-L-lactic acid (Sculptra®) sinnvoll sein (Lafaurie 2005). Sie gehört allerdings in erfahrene Hände, bei Bedarf können Adressen vermittelt werden.

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen (NPAEs)

Unter Efavirenz treten in bis zu 40 % zentralnervöse Symptome wie Schwindel, Schlafstörungen und Albträume auf (Ford 2015). Es sollte immer ersetzt werden. Auch bei fehlender Symptomatik unter Efavirenz kann man über eine Umstellung nachdenken. Oft haben sich Betroffene an die Nebenwirkungen „gewöhnt" und bemerken sie erst nach Absetzen.
Auch für INSTIs, insbesondere Dolutegravir und Bictegravir, gibt es zunehmend Hinweise zu NPAEs (Hoffmann 2020). Sie sind weniger ausgeprägt, führen aber, je nach Wachsamkeit der BehandlerInnen, in 5–10 % der Fälle zum Abbruch. Raltegravir und Elvitegravir sind seltener involviert. NPAEs unter INSTIs können sehr unspezifisch sein und betreffen nicht nur Schlafstörungen. Manchmal ist es nur ein „nebeliges" subtiles Gefühl („Helm auf dem Kopf"), blumige Träume, eine allgemein deutlich erhöhte Reizbarkeit und das Gefühl, irgendwie „unter Strom zu stehen". Mitunter schildern Betroffene diese Probleme erst auf Nachfrage. Vieles ist schwer abzugrenzen von psychiatrischen Diagnosen, allerdings sind nach unseren Erfahrungen auch Menschen ohne jede psychiatrische Vorerkrankung betroffen. NPAEs unter INSTIs sind schwer objektivierbar und nicht definiert, weshalb die tatsächliche Prävalenz schwer zu ermitteln ist. NPAEs können auch nach Jahren auftreten, sie beschränken sich keineswegs nur auf die ersten Wochen der Exposition. Interessanterweise scheint die Kreuzintoleranz nicht hoch zu sein: wer Bictegravir nicht verträgt, kann durchaus Dolutegravir vertragen, und umgekehrt (Hoffmann 2020).
Die Ursachen werden weiterhin kontrovers diskutiert. So wird diskutiert, ob es eine genetische Veranlagung oder einen Zusammenhang mit Plasmaspiegeln gibt. Valide diagnostische Tests gibt es nicht.
Wenn neuropsychiatrische Nebenwirkungen auftreten bzw. der Verdacht auf solche besteht, kann in den meisten Fällen die ART empirisch umgestellt werden. Die Betroffenen sollten ernst genommen werden, die Möglichkeit NPAEs sollte offen angesprochen werden. Natürlich ist nicht jedes psychiatrische Problem eine Nebenwirkung. Eine ART-Umstellung ist jedoch mittlerweile oft die einfachste Lösung. NPAEs sind reversibel: wenn die Probleme tatsächlich durch die ART bedingt sind, ist eine Besserung nach wenigen Tagen zu erwarten. Eine randomisierte Studie zeigte eine eindeutige Verbesserung verschiedener Schlaf- und Depressions-Scores, wenn von Dolutegravir auf Darunavir gewechselt wurde (Cabello-Úbeda 2022).

Nieren

Vor allem Tenofovir-DF (TDF) verursacht meist milde und reversible Nierenfunktionsstörungen (siehe *Nieren*-Kapitel). Für alle TDF-haltigen Präparate gibt es deshalb detaillierte Anweisungen zum renalen Monitoring. Vor Beginn ist die Kreatinin-Clearance zu berechnen und die Nierenfunktion nach 2–4 Wochen, 3 Monaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen – bei Auffälligkeiten und/oder renalem Risiko auch häufiger. Schwere renale Störungen sind selten (Cooper 2010). In einer Metaanalyse lagen die Abbruchraten aufgrund renaler Ereignisse bei 0,6 % (17/2689) unter TDF (Hill 2018). Ein erhöhtes Risiko fand sich nur bei geboosterten Regimen. In der Schweizer Kohorte mussten 46 von 2592 PatientInnen (1,6 %) TDF aufgrund renaler Toxizität abbrechen, im Mittel nach 442 Tagen (Fux 2008). Nierenversagen wird auch im Rahmen eines Fanconi-Syndroms beobachtet, einem Defekt des proximalen Tubulustransports. Bei Nierenschäden sollte TDF vermieden werden. Gefährdet sind außerdem ältere und leichte PatientInnen, ebenso solche mit geboosterten PIs (Young 2012) und mit potentiell nephrotoxischer Komedikation. Die gleichzeitige Gabe von Amphotericin B, Foscarnet, Vancomycin oder Cidofovir ist zu vermeiden. NSAR wie Ibuprofen, Diclofenac oder auch ASS können in hohen Dosen zusammen mit TDF zu dialysepflichtigem Nierenversagen führen. Das in 2016 zugelassene Tenofovir-AF (TAF) verursacht deutlich seltener Komplikationen (Gupta 2019) und kann bei Niereninsuffizienz bis zu einer GFR von 30 ml/min eingesetzt werden. Bei Wechsel von TAF auf TDF verbesserte sich die eGFR signifikant, sowohl bei PatientInnen mit als auch ohne Nierenschäden (Mills 2016, Pozniak 2016). TAF ist bei renalen Problemen immer TDF vorzuziehen.

Alte PIs wie Atazanavir können zu Nephrolithiasis führen, sie sollten nicht mehr verwendet werden. Die INSTIs Dolutegravir, Bictegravir und Elvitegravir (sowie der Booster Cobicistat) führen oft zu einer moderaten Erhöhung des Serumkreatinins, weil sie die proximale tubuläre Kreatininsekretion hemmen. Cystatin-C oder Protein/Kreatinin-Ratio sind dann bessere Marker der Nierenfunktion.

Varia (selten)

Hämatologische Veränderungen: AZT ist myelosuppressiv und kann zu einer Anämie führen. Auch ohne Anämie ist das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen (MCV) regelhaft erhöht. Wird AZT mit anderen myelosuppressiven Medikamenten wie Cotrimoxazol, Ribavirin oder Interferon kombiniert, kann sich der Effekt potenzieren. AZT sollte heute vermieden werden.

Koagulopathien: Sehr selten. Bei Hämophilen wurden unter PI-haltigen Therapien gehäuft spontane Blutungen in Gelenke und Weichteile beobachtet. Selten kommt es zu intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungen. Die Blutungen traten einige Wochen nach Beginn der PI-Therapie auf (Wilde 2000), die Ursache blieb unklar. Weitaus häufiger sind (übersehene) Interaktionen zwischen einigen NOAKs und geboosterten ART-Regimen, die zum Teil lebensbedrohliche Blutungen verursachen können. Cave Rivaroxaban plus Ritonavir oder Cobicistat!

Laktatazidose: Diese potentiell lebensgefährliche Komplikation wurde früher unter D4T und DDI, seltener auch unter AZT beobachtet. Seit die D-Drugs verschwunden sind, ist eine ART-assoziierte Laktatazidose eine Rarität.

Myositis: Selten, früher unter AZT. Einzelfälle zu Raltegravir. Cave Rhabdomyolyse bei Kombination aus Simvastatin und geboosterter ART. Differentialdiagnose vergleichsweise harmlose Makro-CK unter TDF (Schmidt 2013).

Polyneuropathie: Ebenfalls durch die D-Drugs versucht, leider gelegentlich persistierend, auch über viele Jahre. Behandlung oft schwierig (siehe *Neuro*-Kapitel).

Literatur

Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. HIV Med 2005, 6:353-9.

Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. Antivir Ther 2012, 17:1011-20.

Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Ann Intern Med 2017,166:792-798.

Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. CID 2001; 32:124-9.

Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, et al. Predictors of Severe Weight/Body Mass Index Gain Following Antiretroviral Initiation. Abstract 695, CROI 2017, Boston.

Bloch M, Tong W, Hoy J, et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. Improved Low BMD and Bone Turnover Markers with Switch from Tenofovir to Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-1+ Adults at 48 Weeks: The TROP Study. Abstract 878, 19th CROI 2012, Seattle.HIV Med 2014, 15:373-80.

Bolland MJ, Wang TK, Grey A, et al. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. J Clin Endo Metab 2011; 96: 2721-31.

Borges ÁH, Hoy J, Florence E, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. CID 2017, 64:1413-1421.

Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. Clin Infect Dis 2002; 35:902.

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999; 354:1112-1115.

Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. Clin Infect Dis 2015, 60:1242-51.

Cabello-Úbeda A, Baeza AG, García JT, et al. Changes in Quality of Sleep, Mood, and Other Neuropsychiatric Symptoms After Switching Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir to Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a Randomized Study of People With Human Immunodeficiency Virus With Poor Sleep Quality: GESIDA 10418. Open Forum Infect Dis 2022, 9:ofac345.

Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy – naive adults with HIV-1 infection. AIDS 2022; 36:39-48.

Cai J, Osikowicz M, Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients. AIDS 2019, 33:1267-1282.

Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12:F51-8.

Chan-Tack KM, Struble KA, Birnkrant DB. Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. AIDS Patient Care STDS 2008; 11:843-50.

Cindi Z, Maartens G, Bradford Y, et al. Genetic Associations with Weight Gain among South Africans who Initiated Dolutegravir-Containing and Tenofovir-Containing Regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2021, 87:1002-1009.

Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2010; 51:496-505.

Costagliola D, Potard V, Lang S, et al. Impact of Antiretroviral Drugs on Fracture Risk in HIV-Infected Individuals: A Case-Control Study Nested Within the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). J Acquir Immune Defic Syndr 2019, 80:214-223.

Curran A, Ribera E. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial toxicity after the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. Expert Opin Drug Saf 2011, 10:389-406.

DeJesus E, Villanueva JF, Arribas JR. Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Hispanic/Latinx and Black Participants: Efficacy, Bone and Renal Safety Results from a Pooled Analysis of 7 Clinical Trials. Abstract 318, ID Week 2019, Washington.

Domingo P, Villarroya F, Giralt M, Domingo JC. Potential role of the melanocortin signaling system interference in the excess weight gain associated to some antiretroviral drugs in people living with HIV. Int J Obes (Lond) 2020, 44:1970-1973.

Dorjee K, Choden T, Baxi SM, et al. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. Int J Antimicrob Agents 2018, 52:541-553.

Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1. Lancet HIV 2018;5:e347-e356

EACS. European Guideline for HIV infected adults in Europe 2021. http://www.eacsociety.org

Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2021, 73:1440-1451.

Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2). Lancet 2010, 375:396-407.

Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:861-8.

Ford N, Shubber Z, Pozniak A, et al. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. J Acquir Immune Defic Syndr.AIDS 2015, Aug 1;69(4):422-9.

Fux CA, Rauch A, Simcock M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther 2008, 13:1077-82.

Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. AIDS 2017, 31:2503-14.

Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS 2009;23:1519-1529.

Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J Jr, et al. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipoatrophy. AIDS 2010; 24:1717-26.

Guaraldi G, Fontdevila J, Christensen LH, et al. Surgical correction of HIV-associated facial lipoatrophy. AIDS. 2011; 25:1-12.

Gupta SK, Post FA, Arribas JR, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. AIDS 2019, 33:1455-1465

Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. PLoS One. 2012;7:e38377.

Helleberg M1, Kronborg G, Larsen CS, et al. Decreasing rate of multiple treatment modifications among individuals who initiated antiretroviral therapy in 1997-2009 in the Danish HIV Cohort Study. Antivir Ther. 2012 Oct 16.

Hester EK, Greenlee S, Durham SH. Weight Changes With Integrase Strand Transfer Inhibitor Therapy in the Management of HIV Infection: A Systematic Review. Ann Pharmacother 2022, 8:10600280211073321.

Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? J Virus Erad 2018, 4:72-79.

Hoffmann C, Llibre J. Neuropsychiatric adverse events with dolutegravir and other integrase strand transfer inhibitors. AIDS Reviews 2019, 21:4-10.

Hoffmann C, Schewe K, Fenske S, et al. Short-term neuropsychiatric tolerability of bictegravir combined with emtricitabine/tenofovir alafenamide in clinical practice. Antivir Ther 2020, 25:83-90.

Horizon AA, Joseph RJ, Liao Q, et al. Characteristics of foot fractures in HIV-infected patients previously treated with tenofovir versus non-tenofovir-containing highly active antiretroviral therapy. HIV AIDS (Auckl). 2011;3:53-59.

Hoy JF, Grund B, Roediger M, et al. Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy for HIV Infection Accelerates Bone Loss Relative to Deferring Therapy: Findings from the START Bone Mineral Density Substudy, a Randomized Trial. J Bone Miner Res 2017, 32:1945-1955.

Hoy JF, Richardson R, Ebeling PR, et al. Zoledronic acid is superior to tenofovir disoproxil fumarate-switching for low bone mineral density in adults with HIV. AIDS 2018, 32:1967-1975

Hsu RK, Brunet L, Fusco JS, Mounzer K, Lamori JC, Fusco GP. Excessive Weight Gain: Current Antiretroviral Agents in Virologically Suppressed People with HIV. AIDS Res Hum Retroviruses. 2022 Sep 1.

Illing PT, Vivian JP, Purcell AW, et al. Human leukocyte antigen-associated drug hypersensitivity. Curr Opin Immunol 2013;25:81-9.

Jaschinski N, Greenberg L, Neesgaard B, et al. Recent abacavir use and incident cardiovascular disease in contemporary treated people living with HIV. AIDS. 2022 Aug 24.

Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2019, 81:463-472.

Jung I, Tu-Sekine B, Jin S, et al. Dolutegravir Suppresses Thermogenesis via Disrupting UCP1 Expression and Mitochondrial Function in Brown/Beige Adipocytes in preclinical models. J Infect Dis 2022 May 4:jiac175.

Kanters S, Renaud F, Rangaraj A, et al. Evidence synthesis evaluating body weight gain among people treating HIV with antiretroviral therapy – a systematic literature review and network meta-analysis. EClinicalMedicine 2022, 48:101412.

Lafaurie M, Dolivo M, Porcher R, et al. Treatment of facial lipoatrophy with intradermal injections of polylactic acid in HIV-infected patients. J AIDS 2005;38:393-8.

Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, et al. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. J AIDS 2009; 51: 258-63.

Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlpidemia. Nat Med 2001; 7:1327-1331.

Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the IDSA. Clin Infect Dis 2014, 59:e96-138.

Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis. 2017 Dec 9

Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. BMC Inf Dis 2017, 17:551.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA B5701 Screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008, 358:568-79.

Mallon PW, Maughan RT, Garcia AA, et al. Change in soluble glycoprotein VI (SGPVI) when switching from ABC/3TC to TAF/FTC. Abstract 677LB, 25th CROI 2018, Boston.

Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, et al. Use of Abacavir and Risk of CVD Among HIV-Infected Individuals. J AIDS 2016, 71:413-9.

Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Engl J Med 2003; 349:1036-46.

Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. AIDS 2010, 24:1697-707.

McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: ACTG A5224s, a substudy of A5202. JID 2011, 203:1791-801.

McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. Clin Infect Dis 2016, 62:853-62.

Milinkovic A, Berger F, Arenas-Pinto A, Mauss S. Reversible effect on lipids by switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide and back. AIDS 2019, 33:2387-2391.

Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2016; 16:43–52.

Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. PLoS One 2015, 10:e0116297.

Mugglin C, Calmy A, Gunthard H, et al. Changes in weight after switching to dolutegravir containing antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. 17th EACS 2019, Basel.

Mundy LM, Youk AO, McComsey GA, et al. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case control analysis in a health-insured population. AIDS 2012; doi: 10.1097/QAD.0b013e328351997f

Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. Open Forum Infect Dis 2018, 5:ofy086.

Ngono Ayissi K, Gorwood J, Le Pelletier L, et al. Inhibition of Adipose Tissue Beiging by HIV Integrase Inhibitors, Dolutegravir and Bictegravir, Is Associated with Adipocyte Hypertrophy, Hypoxia, Elevated Fibrosis, and Insulin Resistance in Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. Cells 2022, 4;11:1841.

Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K et al. Skin rash induced by ritonavir-boosted darunavir is common, but generally tolerable in an observational setting. J Infect Chemother. 2014 Feb 5.

Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. Hepatology 2010, 52:1143-55

Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczer D, et al. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet HIV 2021, 8:e397-e407.

O'Halloran JA, Dunne E, Tinago W, et al. Switching from abacavir to tenofovir disoproxil fumarate is associated with rises in soluble glycoprotein VI, suggesting changes in platelet-collagen interactions. AIDS 2018, 32:861-866.

Orkin C, DeJesus E, Sax PE, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. Lancet HIV 2020, 7:e389-e400.

Orkin C, Wang J, Bergin C, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. Pharmacogenet Genomics 2010; 20:307-14

Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial. Clin Infect Dis 2022, 75:975-986.

Pantazis N, Papastamopoulos V, Antoniadou A, et al. Changes in Body Mass Index after Initiation of Antiretroviral Treatment: Differences by Class of Core Drug. Viruses 2022, 14:1677.

Pantazis N, Psichogiou M, Paparizos V, et al. Treatment Modifications and Treatment-Limiting Toxicities or Side Effects: Risk Factors and Temporal Trends. AIDS Res Hum Retroviruses 2015, 31:707-17.

Petoumenos K, Law MG. Smoking, alcohol and illicit drug use effects on survival in HIV-positive persons. Curr Opin HIV AIDS 2016, 11:514-520.Curr Opin HIV AIDS. 2016 Sep;11(5):514-520

Pett SL, Amin J, Horban A, et al. Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen. CID 2016, 63:122-32.

Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. J AIDS 2016, 71:530-7.

Price JC, Thio CL.Liver disease in the HIV-infected individual. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:1002-12

Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. PLoS One 2012; 7:e32445.

Ribera E, Larrousse M, Curran A, et al. Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipoatrophy: the RECOMB study. HIV Med 2013, 14:327-36.

Santos JR, Saumoy M, Curran A, et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2015, 61:403-8.

Schmid H, Tokarska-Schlattner M, Füeßl B, et al. Macro CK2 accumulation in tenofovir-treated HIV patients is facilitated by CK oligomer stabilization but is not predictive for pathology. Antivir Ther 2013;18:193-204.

Seminari E, Castagna A, Soldarini A, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. HIV Med 2005; 6: 145-150.

Shah S, Pilkington V, Hill A. Is tenofovir disoproxil fumarate associated with weight loss? AIDS 2021, 35(Suppl 2):S189-S195.

Shiau S, Arpadi SM, Yin MT. Bone Update: Is It Still an Issue Without Tenofovir Disoproxil Fumarate? Curr HIV/AIDS Rep 2020, 17:1-5.

Spinner CD, Kern KE, et al. Neither boosted elvitegravir nor darunavir with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate increase insulin resistance in healthy volunteers: results from the STRIBILD-IR study. Antivir Ther 2016, 21:627-631.

Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. Eur J Endocrin 2014;170:R185-202.

Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2004; 38:S90-7

Taylor KA, Rauzi F, Smyth E, et al. Comparative impact of antiretrovirals on human platelet activation. Abstract 673, 25th CROI 2018, Boston.

Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. AIDS 2010, 24:1781-4.

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. N Engl J Med 2019, 381:803-815.

Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2020, 7:e666-e676.

Venter WDF, Sokhela S, Calmy A, et al. Weight gain stopping/switch rules for antiretroviral clinical trials. AIDS 2021, 35(Suppl 2):S183-S188.

Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir induced osteomalacia. Clin Exp Rheumatol 2009; 27: 1001-1003.

Waters L, Assoumou L, Rusconi S, et al. Switch to dolutegravir from a boosted protease inhibitor associated with significant weight gain over 48 weeks in NEAT-022, a randomised 96-week trial. Abstract P102, Glasgow 2018.

Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. Haemophilia 2000; 6:487-90

Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. Lancet HIV 2018, 5:e162-e171

Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. Clin Infect Dis 2013; 56: 1498-1504.

Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. AIDS 2012, 26:567-575.

Young J, Xiao Y, Moodie EE, et al. Effect of Cumulating Exposure to Abacavir on the Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients From the Swiss HIV Cohort Study. J AIDS 2015, 69:413-21.

5.8. Vereinfachung, Deeskalation

CHRISTIAN HOFFMANN

Vereinfachung: Wechsel auf Single-Tablet-Regime

Nicht nur therapienaive, auch vorbehandelte PatientInnen fragen heute nach STR. Können sie wechseln? Die Aussagekraft der großen Studien (Tabelle 8.1) bleibt aus zwei Gründen begrenzt. Zum einen waren die PatientInnen meist heterogen vorbehandelt, teilweise mit unterschiedlichen Wirkstoffklassen und unterschiedlichen Backbones – mögliche positive wie negative Effekte des Wechsels werden dadurch kaum sichtbar. Zum anderen wurde meist peinlich genau darauf geachtet, dass weder Resistenzen noch ein vorheriges virologisches Versagen vorlagen. Fast immer wurden maximal zwei Vortherapien erlaubt, in GS-109 kamen die TeilnehmerInnen gar aus drei vorherigen Studien. Fast logische Folge: die virologische Kontrolle blieb in allen Studien bestehen.

Tabelle 8.1: Randomisierte Studien zum Switch auf sogenannte Single-Tablet-Regime (STRs) bei virologisch erfolgreich behandelten PatientInnen (meist >6 Monate)

STR, Studie, Referenz	n	Letzte ART	Wesentliche Effekte durch den Wechsel auf das STR, Woche 48
Triumeq® STRIIVING (Trottier 2017)	551	42 % PIs 26 % INIs 31 % NNRTIs	DR-AEs häufiger (21 vs 1 %), mehr Nausea (10 vs 1%), Fatigue (7 vs 1 %), Psychiatrisch (13 vs 3 %)
Biktarvy® GS-1878 (Daar 2018)	578	56 % DRV/r/c 44 % ATV/r/c	DR-AEs häufiger (19 vs 2 %), v.a. Kopfschmerz (12 vs 4 %), Lipidveränderungen abhängig von Vortherapie
Biktarvy® (nur Frauen) GS-1961 (Kityo 2019)	472	53 % Genvoya® 42 % Stribild®	DR-AEs etwas häufiger (9 vs 6 %), Lipide und Nierenwerte idem
Biktarvy® GS-1844 (Molina 2019)	567	96 % Triumeq®	DR-AEs seltener (8 vs 16 %), v.a. gastrointestinal (0 vs 5 %), Lipide und Nierenwerte minimal besser
Genvoya® GS-109 (Mills 2016)	1.443	42 % ATV/r/c 32 % Stribild® 26 % EFV	DR-AEs häufiger (21 vs 16 %, meist milde), GFR +3.3 ml/min, Knochendichte besser, Lipide etwas schlechter
Symtuza® EMERALD (Orkin 2017)	1.141	58 % DRV/r 21 % ATV/r 13 % DRV/c	DR-AEs häufiger (18 vs 7 %, meist milde), GFR idem, Knochendichte besser, Lipide etwas schlechter
Delstrigo® DRIVE-SHIFT (Johnson 2019)	670	37 % DRV/r 22 % ATV/r 17 % EFV	DR-AEs häufiger (20 vs 2 %, meist milde), Kopfschmerz (7 vs 2 %), Lipide gegenüber PIs etwas besser
Eviplera® SPIRIT (Palella 2014)	476	37 % ATV/r 33 % LPV/r 20 % DRV/r	AEs insgesamt gleich (allerdings 7 vs 0 Abbrüche), Lipide insgesamt deutlich besser
Odefsey® GS-1160/1216 (Hagins 2018)	1.505	58 % Atripla® 42 % Eviplera®	AEs gleich, Nierenwerte, Knochendichte besser, Lipide kaum verändert

Als Ausschlusskriterium galt stets virologisches Versagen und/oder Resistenzen – diese waren nur in EMERALD erlaubt. DR-AEs = Drug-related Adverse Events. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate.

In EMERALD, der einzigen Studie, in der vorheriges Therapieversagen erlaubt war, waren 70 % mit Darunavir/r oder Darunavir/c vorbehandelt, um dann auf ein Darunavir/c-haltiges STR zu wechseln (gut zu wissen, aber andererseits: was soll da schiefgehen?).
Gerade die Effekte auf Nieren, Knochen und Lipide waren zum Teil auf den Backbone zurückzuführen. Bei Switch auf TAF steigen die Lipide, bei Switch auf TDF fallen sie – und umgekehrt. Es fällt auf, dass „Drug-related AEs" (DRAEs) in vielen Studien durch den Switch zumeist häufiger waren – keine Überraschung, da in den meisten Studien von stabilen Therapien gewechselt wurde. In GS-1844, der einzigen Studie, in der weniger DRAEs durch die Intervention (Wechsel von Triumeq® auf Biktary®) beobachtet wurden, wurde eben nicht nur von Dolutegravir auf Bictegravir gewechselt, sondern auch von dem möglicherweise gastrointestinal schlechter tolerierten Abacavir auf TAF (Molina 2019).
Zusammenfassend ist ein STR gut möglich, wenn keine Resistenzen bestehen oder frühere Therapien fehlschlugen. Bei einer bislang gut funktionierenden Therapie ist mit dem Wechsel allerdings auch durchaus mit neuen (meist milden) Nebenwirkungen zu rechnen. So kann man das von den Herstellern in diesen Fällen bemühte Argument, die PatientInnen wären ja zuvor auf einer stabilen, gut tolerierten ART gewesen, auch anders lesen: Nicht jeder zufriedene Patient oder Patientin muss auf ein STR wechseln. Es ist kein Kunstfehler, auf einer funktionierenden Therapie zu bleiben, auch wenn sie aus mehr als einer Pille besteht.

Deeskalation auf weniger als drei Wirkstoffe

Kann man die HIV-Infektion mit einer Sequenz aus einer intensiven Induktionstherapie behandeln, der dann eine reduzierte (potentiell weniger toxische, billigere) Erhaltungstherapie folgt? Die Frage wurde bereits in den 90er Jahren gestellt, die Antwort lautete stets nein. Randomisierte Studien wie Trilège, ADAM oder ACTG 343 enttäuschten durchweg. Allerdings wurden dabei veraltete Substanzen wie Saquinavir, Indinavir oder Nelfinavir eingesetzt. Erst in den letzten Jahren wurde die Frage nach einer Erhaltungstherapie wieder neu aufgeworfen. Es sind nun Substanzen mit hoher Resistenzbarriere verfügbar, die im Rahmen von dualen oder Monotherapien untersucht werden.
Es ist Zeit, Deeskalationsstrategien ein eigenes neues Kapitel zu widmen. Deeskalieren ist freilich ein starkes Wort. Und eigentlich auch falsch: es impliziert, dass vorher eskaliert wurde. Letztlich aber werden – zumeist gut verträgliche – Standardtherapien um eine oder zwei Substanzen reduziert. Im Folgenden werden vor allem die Risiken dieser Strategien beschrieben.

Offiziell zugelassene STR-Optionen

In 2018 wurde mit Juluca®, der Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin, die erste duale Therapie in der Erhaltungstherapie zugelassen. In 2019 kam Dovato® hinzu, die Kombination aus Dolutegravir und 3TC, für die die Indikation inzwischen auf therapienaive Personen ausgeweitet wurde (siehe oben). Seit Ende 2020 gibt es mit der Depot-Kombination aus Vocabria® und Rekambys®, der Kombination aus Cabotegravir und Rilpivirin, gegeben alle 4–8 Wochen, eine erste Long-Acting-Option für vorbehandelte PatientInnen, die ebenfalls nur aus zwei Substanzen besteht.

Dolutegravir plus Rilpivirin (Juluca®): war die erste offizielle Kombination, die ganz auf NRTIs verzichtet. In zwei großen Phase-III-Studien (SWORD I+II, n=1.028) wurde Juluca® gegen die Fortführung einer erfolgreichen Erst- oder Zweitlinien-ART getestet (Llibre 2018, Aboud 2019). Virologisches Versagen war sehr selten, INSTI-Resistenzen traten überhaupt nicht auf. Nach 148 Wochen in einer Langzeitbeobachtung

hatten allerdings 6 (0,6 %) NNRTI-Resistenzen entwickelt (van Wyk 2020), trotz sehr strenger Einschlusskriterien: maximal zwei Vortherapien, kein virologisches Versagen, keine Resistenzen, keine Hepatitis B. PatientInnen also, bei denen man ganz sicher kein Therapieversagen erwarten würde. Ein weiterer Wermutstropfen: ZNS-Nebenwirkungen durch Dolutegravir führten eher zum Abbruch (9 versus 1 Fall), auch milde Nebenwirkungen waren mit 17 % versus 2 % häufiger zu beobachten. In einer Substudie besserte sich dafür die Knochendichte, vor allem, wenn TDF abgesetzt wurde (McComsey 2017). Zu beachten sind die Nahrungsrestriktionen: um eine ausreichende Resorption von Rilpivirin zu gewährleisten, muss Juluca® zum Essen genommen werden. Ein bisschen ist bislang unklar geblieben, für welche PatientInnen diese neue Therapie sinnvoll ist. Gezeigt wurde bislang nur, dass es günstig für die Knochendichte ist, wenn TDF abgesetzt wird – dies zeigt sich auch bei einem Wechsel auf TAF. Momentan scheint Juluca® deshalb vor allem sinnvoll zu sein, wenn man Nuke-frei behandeln und zum Beispiel die Progression einer Lipoatrophie verhindern will – bezeichnenderweise sind dieses aber oft Menschen mit langer Vortherapie und Resistenzen – die also bislang eigentlich nicht in Frage kommen. WISARD, eine große Phase-III-Studie mit Juluca® an Vorbehandelten, in der bestimmte Resistenzen erlaubt sind, läuft noch, Resultate werden noch auf sich warten lassen.

Abgesehen von Juluca® wurden noch weitere Kombinationen aus INSTI und NNRTI in meist unkontrollierten Studien getestet, darunter Raltegravir plus Nevirapin (Calcagno 2016) oder Etravirin (Casado 2015). Sie spielen kaum noch eine Rolle. Dolutegravir und Etravirin sollten aufgrund ungünstiger PK-Daten nicht kombiniert werden (Song 2011).

Dolutegravir plus 3TC (Dovato®): Bei Therapienaiven in den GEMINI-Studien war diese 2DR-Therapie so gut, dass sie – mit gewissen Einschränkungen – auch in der Primärtherapie zugelassen wurde (siehe oben). Auch für Vorbehandelte kommt sie natürlich in Frage. In zwei großen, offen randomisierten Studien wurde für den Wechsel auf Dovato® die Nicht-Unterlegenheit gezeigt.

In TANGO wurden insgesamt 743 Personen randomisiert, offen auf Dovato® zu wechseln oder auf ihrem erfolgreichen Dreifach-Regime (ausschließlich TAF-basierte Regime, 66 % Genvoya) zu bleiben. Die Einschlusskriterien waren streng: Erstlinien-Therapie, darunter eine Viruslast von mindestens 6 Monaten unter der Nachweisgrenze, keine AIDS-Erkrankungen, keine Hepatitis B, keine Resistenzen oder vorheriges Therapieversagen. Nach 144 Wochen blieb die Virussuppression bei allen Personen erhalten, es kam zu keiner einzigen Resistenz. Auch Blips wurden nicht vermehrt beobachtet (Osiyemi 2022). Unerwünschte Ereignisse traten bei Dovato® (15 %; 4 % führten zum Abbruch) häufiger auf als bei TAF-basierten Therapien (5 %; 1 %). Es wurden keine relevanten Veränderungen auf Nierenfunktion sowie Entzündungs- und Knochenbiomarkern beobachtet.

In SALSA war das Design ähnlich, hier waren allerdings auch andere Therapien erlaubt (häufig Efavirenz-basiert). Keiner der 493 TeilnehmerInnen erfüllte die Kriterien für ein virologisches Versagen (Llibre 2022). Unerwünschte Ereignisse traten unter Dovato® (20 %) häufiger auf als unter der fortgeführten ART (6 %). Nierenfunktion und die Biomarker des Knochenumsatzes verbesserten sich unter Dovato® (anders als bei TANGO hatten hier 44 % TDF in der bestehenden ART). Veränderungen bei Lipiden und Entzündungsbiomarkern blieben minimal.

Zu ähnlichen Ergebnisse wie SALSA und TANGO kam auch die etwas kleinere spanischen DOLAM-Studie (Rojas 2021).

Fazit: Bei fehlenden Resistenzen und ohne Hepatitis B ist der Wechsel gut möglich. Ein echter Vorteil ist allerdings bislang auch noch nicht zu sehen. Inflammatorische oder atherogene Parameter blieben nahezu unverändert (Llibre 2022). So bedient

Dovato® derzeit weiterhin die Intuition: Weniger ist mehr, gerade bei einer lebenslangen Therapie. Was nicht nötig ist, kann gespart werden.

Deeskalation auf duale Therapie mit Dovato® und Juluca®

- Strenge Auswahl beachten: Keine Hepatitis B, Erst- oder maximal Zweit-Linientherapie, kein vorheriges Therapieversagen, keine Resistenzen, keine Adhärenzprobleme
- Die Deeskalation birgt ein gewisses Risiko neuer Nebenwirkungen durch Dolutegravir (vor allem neuropsychiatrische Ereignisse)
- Entscheidende Vorteile sind bislang nicht zu sehen, allerdings bedient 2DR die Intuition einer möglichst wenig toxischen Langzeittherapie („nur soviel wie nötig, so wenig wie möglich")
- Nahrungsrestriktionen bei Juluca® sind zu beachten
- Es empfiehlt sich ein engmaschiges Monitoring der Viruslast, um das Resistenzrisiko möglichst zu minimieren.

Long Acting

Die Gabe von Depotspritzen, umgangssprachlich „Long Acting", ist ohne Zweifel ein innovatives, zukunftsweisendes Konzept in der HIV-Therapie. Es ist vor allem für jene PatientInnen interessant, die (leider immer noch) große Angst haben, dass ihre HIV-Infektion in der Familie, bei Freunden oder MitbewohnerInnen bekannt wird. Diese Menschen kommen nur zu bereitwillig alle 4–8 Wochen in die HIV-Praxis, um sich die Spritzen abzuholen. Umfragen zufolge nähmen jedoch auch viele andere PatientInnen die Injektionen in Kauf – einfach um sich die restlichen Tage im Monat nicht um die tägliche Pilleneinnahme kümmern zu müssen. Einmal im Monat in die Praxis kommen und sich eine Spritze (oder zwei) abzuholen, scheint erstaunlich attraktiv zu sein: in einer französischen Umfrage gaben 64 % an, monatliche Spritzen den Tabletten vorzuziehen, bei zweimonatlicher Gabe waren es sogar 76 % (Khuong-Josses 2019).

Aber gilt dies auch nach sorgfältiger Aufklärung? Die neue Depot-Therapie birgt im Alltag eine ganze Reihe potentieller Probleme. Der logistische Aufwand ist nicht unerheblich (und nicht im EBM abgebildet), verschiedene Dosierungen von Cabotegravir eine mögliche Fehlerquelle. Die Medikamente müssen kühl in der Apotheke gelagert und vor der Anwendung auf Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gebracht werden. Jeweils zwei tief intramuskuläre Injektionen von 2–3 ml pro Monat sind durchaus planungs- und arbeitsintensiv, nicht frei von Risiken und auch nicht schmerzfrei. Im Anschluss an die Gabe sollen die PatientInnen einige Minuten überwacht werden. Das Management zu Beginn und bei Beendigung einer solchen Therapie, bei verspäteter Gabe oder bei potentiellen Interaktionen ist komplex, teilweise auch noch ungeklärt. Ebenso noch nicht vollständig geklärt ist bislang, ob und welche Menschen ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen haben. Den Zulassungsstudien zufolge könnte dies vor allem bei vorbestehenden Resistenzen der Fall sein, aber auch beim HIV-Subtyp A und bei Übergewicht (Cutrell 2021). Die Spiegel bei Therapieversagen waren relativ niedrig, aber nicht zu niedrig, um das Versagen erklären zu können. Plausible Erklärungen fehlen also weiterhin.

Vor allem aber für Menschen mit Adhärenz-Problemen wird die parenterale Gabe meist keine gute Lösung sein. Wer sich mit einer heute gängigen antiretroviralen Therapie von nur noch einer einzigen Tablette täglich schwertut, wird auch eher Mühe haben, regelmäßige und feste Termine für Injektionen einzuhalten. Bei Depotgaben kann gerade dies fatal sein. Sofern Gaben versäumt werden, ist nämlich – anderes als bei Tabletten – mit einem extrem langsamen Abfall der Plasmaspiegel

zu rechnen. Oft sind die Substanzen noch viele Monate in subtherapeutischen Bereichen nachweisbar, was dem Virus ideale Bedingungen verschafft, Resistenzmutationen zu selektieren. Bei solchen Resistenzen gegen Cabotegravir und Rilpivirin, die in den Zulassungsstudien in etwa 1 % auftraten, wären zwei der wichtigsten antiretroviralen Substanzklassen dauerhaft kompromittiert.
Unklar ist auch bislang, ob es abgesehen von „Convenience“ noch einen anderen Vorteil für die Depot-Gabe gibt. Der Preis ist es wohl nicht – er ist aktuell nicht niedriger als der gängiger STRs. Auch die oft unter PatientInnen verbreitete Annahme einer geringeren „Belastung“, die zum Teil noch durch Laienmedien befeuert wird („Monatsspritze statt Pillencocktail“), ist nicht haltbar. Beide Substanzen entstammen herkömmlichen antiretroviralen Wirkstoffklassen, die Exposition ist die gleiche, eine sehr ähnliche Therapie gibt es überdies schon seit Jahren als STR.

Cabotegravir plus Rilpivirin LA: Die Zweifach-Therapie aus monatlichen Spritzen mit Cabotegravir (Vocabria®) und Rilpivirin (Rekambys®), umgangssprachlich CARLA, zeigte in zwei großen Phase-III-Studien die Nicht-Unterlegenheit gegenüber herkömmlichen Therapien. In ATLAS waren 705 Personen mit verschiedenen ART-Regimen im Mittel vier Jahre erfolgreich vorbehandelt, in FLAIR hatten 629 therapienaive Personen zunächst eine mehrmonatige Induktionstherapie mit Triumeq® erhalten, 566 wurden randomisiert (Review: Bares 2022). Im November 2017 wurde ATLAS um ATLAS-2M erweitert. In dieser Studie wurden vier- mit achtwöchentlichen Injektionen verglichen und die Nicht-Unterlegenheit des 8-Wochen-Armes nach 96 Wochen gezeigt (Jäger 2021). Virologisches Versagen zeigte sich selten, war in den 9/522 Fällen allerdings meist von Resistenzbildung begleitet. Die Zulassung für CARLA erstreckt sich dennoch über 4 und 8 Wochen. Die Verträglichkeit war bislang gut, Probleme an der Injektionsstelle (Schmerzen, Schwellungen, Rötungen) führten insgesamt nur sehr selten (unter 1 %) zum Abbruch.

Deeskalation auf Long Acting (CARLA), praktische Aspekte

- Strenge Auswahl wie bei allen dualen Therapien beachten: Nur gut laufende Erst- oder maximal Zweit-Linientherapie, kein vorheriges Therapieversagen, keine Resistenzen, keine Hepatitis B
- „Lead-in“ mit oralem Cabotegravir und Rilpivirin für einen Monat, dann zwei Injektionen im Abstand von einem Monat, danach alle 2 Monate
- Für die vorzugsweise ventroglutäalen Injektionen jeweils die gleiche Seite verwenden („Rekambys rechts“), geschultes Personal!
- Auf mögliche Schmerzen an der Einstichstelle hinweisen, bei Adipösen längere Injektionsnadeln verwenden
- Genaue Terminplanung (plus minus 7 Tage erlaubt), ggf. auch „orales Bridging“
- Bei Absetzen innerhalb von 4–8 Wochen unbedingt mit neuer ART beginnen
- Selten kommt es zu Versagen und Resistenzentwicklung, teilweise auch unerklärt – besser anfangs alle 1–2 Monate Viruslast kontrollieren
- Evtl. mehr Zuzahlungen, sicher mehr Arztbesuche für die Betroffenen

Obwohl es mittlerweile auch in Deutschland einige Zentren gibt, die Long Acting im großen Stil einsetzen, scheuen viele weiterhin den Aufwand. Die Industrie nimmt das durchaus zur Kenntnis. Nicht von ungefähr werden alternative Applikationswege untersucht, und zwar sowohl subkutane Injektionen als auch solche in den Oberschenkel, erste Resultate wurden bereits veröffentlicht (Benn 2022, Han 2022). Gerade die subkutane Gabe dürfte die Akzeptanz deutlich erhöhen, ebenso wie längere Intervalle.

Weitere Optionen

Angesichts der Zulassung zweier STR-Optionen rücken andere 2DR-Konzepte zunehmend in den Hintergrund. Sie sollen hier dennoch kurz besprochen werden.

Darunavir (und andere PIs) plus 3TC: Was in der GARDEL-Studie bei Therapienaiven gut funktionierte (siehe oben), klappt auch bei Vorbehandelten. In vier größeren Studien wurde die Deeskalation auf Atazanavir/r, Lopinavir/r und Darunavir/r plus jeweils 3TC untersucht (siehe Tabelle 8.2). In allen erwies sich die Kombination als ähnlich wirksam, auch Blips wurden nicht häufiger beobachtet. Es bleiben allerdings Einschränkungen: Alle Studien untersuchten nur das Absetzen von TDF und Abacavir, nicht von TAF. PatientInnen mit Resistenzen gegen 3TC oder den PI, mit früherem virologischem Versagen und mit Hepatitis B waren ausgeschlossen worden. Die Umstellung hatte – nur bei Absetzen von TDF – bestenfalls moderate Effekte auf Niere und Knochen und führte meist zu einem risikoneutralen Anstieg von HDL + LDL. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen blieb fraglich. Abgesehen von Kostenaspekten (nach dem Preisverfall von TDF nicht mehr relevant) gibt es außer der Intuition („Weniger ist besser") wenig Argumente für diesen Ansatz. Außerdem ist 2DR eigentlich nicht ganz korrekt: Der PI wird mit Ritonavir geboostert, es sind also genau genommen trotzdem drei Substanzen.

Tabelle 8.2: Randomisierte Studien zur Dualen Therapie bei virologisch erfolgreich supprimierten PatientInnen (in 61–82 % wurde TDF weggelassen, in 15–26 % Abacavir)

Studie, Referenz	Duale Therapie (n)	Wesentliche Resultate
DUAL GESIDA Pulido 2017	DRV/r+3TC (n=249)	AEs gleich, Lipide idem (Anstieg von HDL/LDL), GFR idem
ATLAS-M Di Giambenedetto 2017	ATV/r+3TC (n=266)	AEs gleich, Lipide idem (Anstieg von HDL/LDL), GFR etwas besser
SALT Perez-Molina 2015	ATV/r+3TC (n=286)	AEs gleich, Lipide etwas schlechter, GFR/BMD idem
OLE Arribas 2015, Crespo 2016	LPV/r+3TC (n=250)	AEs gleich, Lipide etwas schlechter, GFR/BMD etwas besser (wenn Switch von TDF)

Ausschlusskriterien in allen Studien: Hepatitis B, Resistenzen gegenüber 3TC und den betreffenden PIs. *In SALT wechselten die PatientInnen von unterschiedlichen Therapien, u.a. von NNRTIs. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, AE = Adverse Events.

Experimentelle 2DR-Kombinationen

Eine Vielzahl von Zweifach-Kombinationen, aber auch Monotherapien wurden in den letzten Jahren getestet. Vorteile sind momentan nicht zu erkennen, in einigen Studien verloren einige TeilnehmerInnen die virologische Kontrolle. Außerhalb von Studien sind solche Experimente nicht zu empfehlen, und auch die Teilnahme an derartigen Studien will gut begründet sein. Im Folgenden eine kurze Übersicht.

Darunavir/r plus Raltegravir: Bei Therapienaiven zeigte sich in der NEAT-Studie eine recht gute Wirksamkeit (siehe oben). Bei Vorbehandelten ist die Datenlage deutlich limitierter. In einer Pilotstudie ergab sich unter Darunavir/r+Raltegravir keine Verbesserung der Nierenfunktion (Nishijima 2014).

Darunavir/r plus Dolutegravir: Wurde in der deutschen DUALIS-Studie untersucht, die Studie war allerdings unterpowert (Spinner 2020). Weder hinsichtlich Gewicht, Nierenfunktion oder Lipide zeigten sich gegenüber einer klassischen ART Vorteile (Monin 2020). Andere PIs wie Atazanavir oder Lopinavir sollten nicht verwendet werden, entweder wurde Therapieversagen (van Lunzen 2016) oder eine Verschlechterung der Lipide beobachtet (Martin 2013).

Darunavir/r plus Etravirin oder Rilpivirin: auch diese Kombis haben bislang keinen Vorteil gezeigt. Kleinen Studien zufolge scheinen sie in ausgewählten Fällen möglich zu sein (Bernadino 2014, Maggiolo 2016). Kombinationen mit Lopinavir und alten NNRTIs waren dagegen zu schwach und/oder toxisch (Fischl 2007).

PIs plus Maraviroc: Wahrscheinlich keine gute Idee. In der dreiarmigen MARCH-Studie, in der PatientInnen von einem PI-basierten Regime entweder auf ein Regime aus PI plus Maraviroc wechselten, den PI durch Maraviroc ersetzten oder ihr bisheriges PI-basiertes Regime beibehielten, war die Versagerrate besorgniserregend hoch (Pett 2016). Dies galt auch für die kleinere GUSTA-Studie (Rossetti 2017). Obwohl es nur zu sehr wenigen Resistenzen kam, spricht momentan wenig für diese Strategie. Beide Studien sind übrigens auch Argumente gegen das Dogma, dass eine Substanz mit hoher Resistenzbarriere (in diesem Fall der PI) als Erhaltungstherapie ausreicht.

INSTIs plus Maraviroc: Diese Nuke-Sparing-Kombinationen sind experimentell; ihr Nutzen fraglich. Dass sie auch schief gehen können, zeigte ROCnRAL, eine Pilotstudie bei 44 Personen mit Lipodystrophie (Katlama 2014). Diese hatten im Median 15 Jahre ART erhalten und im Median über 5 Jahre eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Nach dem Wechsel auf „Nuke+PI Sparing" mit Raltegravir+Maraviroc entwickelten insgesamt 7 Personen ein Therapieversagen, davon 3 mit RAL-Resistenzen, sodass die Studie abgebrochen werden musste. ROCnRAL zeigt leider nur zu eindrücklich, dass nicht alles funktioniert und man auch bei sehr lang bestehender Virussuppression vorsichtig bleiben muss. Bei 33 „handverlesenen" Personen, die nach einer initialen Vierfachtherapie auf Raltegravir+Maraviroc wechselten, kam es in einem Fall zu einer INSTI-Resistenz (Pradat 2016).

TDF plus Efavirenz: Vermeiden! In der COOL-Studie kam es unter TDF+Efavirenz zu zahlreichen Durchbrüchen (Girard 2006).

Experimentelle Monotherapien

Monotherapien sind in zahlreichen, zumeist unterpowerten Studien untersucht und zum Teil auch propagiert worden. Diese Zeiten sind vorbei. Monotherapien sollten möglichst vermieden werden, gegen wenigstens 3TC im Backbone spricht fast nie etwas. Lopinavir/r ist zu toxisch, zudem waren niedrige Virämien häufiger (Pulido 2008, Meynard 2010).

Darunavir/r: mit MONET, MONOI und PROTEA gibt es mehrere größere randomisierte Studien. In MONET konnte die Nicht-Unterlegenheit nach 96 Wochen nicht ganz gezeigt werden, zumindest nicht für den primären Endpunkt (Clumeck 2011). Nach 96 Wochen waren im Standardarm 82 % unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, verglichen mit 78 % unter Darunavir-Mono. Nach 144 Wochen war der Unterschied von 4 auf 6 % angestiegen (Arribas 2012). Einen leichten Unterschied zeigte auch die PROTEA-Studie (Girard 2017). Sofern virologisch erfolgreiche Therapiewechsel nicht als Versagen gewertet wurden, war der Unterschied nicht mehr vorhanden. In MONOI waren nach 96 Wochen transiente Virämien unter Monotherapie etwas häufiger, eine dauerhafte Kontrolle mit kontinuierlich unter 50 Kopien/ml ohne jeden Blip wurde bei 59 % versus 70 % gefunden (Valantin 2012). Ein Therapieversagen war mit kürzerer Vortherapie und reduzierter Compliance (Lambert-Niclot 2011) assoziiert. In MONOI besserte sich die Lipoatrophie bei einigen PatientInnen (Valantin 2012).

In einer Analyse von über 2.000 Personen aus 13 randomisierten Studien war die PI-Monotherapie hinsichtlich virologischer Kontrolle etwas schlechter, im Durchschnitt zeigte sich in 8,3 % mehr virologisches Versagen. Mit anschließender Re-Intensivierung waren diese Unterschiede jedoch nicht mehr vorhanden. Neue Resistenzen insgesamt waren sehr selten und traten bei 14/1.091 auf, verglichen mit 7/1.109 in den

Standardtherapien (Arribas 2016). In einer pragmatischen Studie (PIVOT), in der 587 Personen randomisiert wurden, ihre PI-haltige Dreifachkombination fortzuführen oder nur mit dem PI weiter zu machen, gingen keine Optionen verloren (Paton 2015).
Dolutegravir: Die relativ hohe Resistenzbarriere dieses INSTIs ließ zunächst auch eine Monotherapie möglich erscheinen. Wahrscheinlich reicht sie nicht aus: In vier Studien an 416 Personen (Fournier 2022) erhöhte Dolutegravir-Monotherapie jedoch das Risiko für virologisches Versagen signifikant (7 versus 0 %). Dolutegravir-Monotherapien sind definitiv nicht mehr zu empfehlen. Wer sie heute noch propagiert und die PatientInnen – grundlos – dem Resistenzrisiko aussetzt, muss sich harsche Kritik gefallen lassen (Gallant 2017).

Monotherapien

- Eine Monotherapie mit PI/r ist etwas weniger wirksam als Dreifachtherapien – der Unterschied ist konsistent in allen Studien zu beobachten (ca. 8 %).
- Meist treten niedrige Virämien ohne Resistenzen auf, die bei einer erneuten Intensivierung wieder verschwinden, das Resistenzrisiko ist bei PIs gering (<1 %).
- Bei Dolutegravir-Mono ist das Resistenzrisiko höher! Sie ist generell nicht zu empfehlen!
- Als Risikofaktoren für das Versagen gelten eine schlechte Adhärenz, ein früheres virologisches Versagen und ein niedriger CD4-Nadir.
- Ob PI-Monotherapien tatsächlich Langzeit-Toxizität sparen, ist vollkommen unklar – als „Strategie“ sind sie derzeit nicht gerechtfertigt.

Literatur zu Vereinfachung und Deeskalation

Aboud M, Orkin C, Podzamczer D, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet HIV. 2019 Jul 12.

Arribas J, Clumeck N, Nelson M, et al. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load <50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. HIV Med 2012 Mar 14.

Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2015, 15:785-92.

Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, Hill A, Hadacek MB. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. HIV Med 2016, 17:358-67.

Bares SH, Scarsi KK. A new paradigm for antiretroviral delivery: long-acting cabotegravir and rilpivirine for the treatment and prevention of HIV. Curr Opin HIV AIDS 2022, 17:22-31.

Benn P, Han L, Sievers J, et al. A study evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a high-concentration (CAB 400mg/ml) cabotegravir long-acting injectable formulation following subcutaneous and intramuscular administration in healthy adult participants. Abstract PESUB24/6276, 24th IAC 2022, Montreal.

Bernardino JI, Zamora FX, Valencia E, et al. Efficacy of a dual therapy based on darunavir/ritonavir and etravirine in ART-experienced patients. J Int AIDS Soc 2014, 17(4 Suppl 3):19787.

Casado JL, Bañón S, Rodriguez MA, et al. Efficacy of dual therapy with lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir once daily in HIV-infected patients with nucleoside analogue toxicity. J Antimicrob Chemother. 2015, Feb;70(2):630-2.

Casado JL, Bañón S, Rodriguez MA, Moreno A, Moreno S. Efficacy and pharmacokinetics of the combination of etravirine plus raltegravir as novel dual antiretroviral maintenance regimen in HIV-infected patients. Antiviral Res 2015, 113:103-6.

Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. J Antimicr Chemother 2011, 66:1878-85.

Crespo M, Navarro J, Martinez-Rebollar M, et al. Improvement of BMD after Switching from Lopinavir/R Plus Two Nucleos(T)ide Reverse Transcriptase Inhibitors to Lopinavir/R Plus Lamivudine: OLE-LIP Substudy. HIV Clin Trials 2016, 17:89-95.

Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS 2021, 35:1333-1342.

Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1. Lancet HIV 2018; 5:e347-e356 29925490

Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). J Antimicrob Chemother 2017, 72:1163-1171.

Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. AIDS 2007; 21: 325-333.

Fournier AL, Hocqueloux L, Braun DL, et al. Dolutegravir Monotherapy as Maintenance Strategy: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized Controlled Trials. Open Forum Infect Dis 2022, 9:ofac107.

Gallant J, Sugarman J. Dolutegravir monotherapy: when should clinical practice be clinical research? Antivir Ther 2017, 22:93-95.

Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based HAART in pts with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted PI treatment regimen: the SWAN Study. CID 2007;44:1484-92.

Girard PM, Antinori A, Arribas JR, et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. HIV Med. 2016 Jun 9.

Girard PM, Cabié A, Michelet C, et al. TenofovirDF + efavirenz (TDF+EFV) vs tenofovirDF+ efavirenz + lamivudine (TDF+EFV+3TC) maintenance regimen in virologically controlled patients (pts): COOL Trial. Abstract H-1383, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

Hagins D, Orkin C, Daar ES, et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. HIV Med 2018, 19:724-733.

Han K, Shaik JS, Crauwels H, et al. Pharmacokinetics (PK) and tolerability of cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) long-acting (LA) intramuscular (IM) injections to the vastus lateralis (lateral thigh) muscles of healthy adult participants. Abstract EPB176/9906, 24th IAC 2022, Montreal.

Jaeger H, Overton ET, Richmond G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV 2021, 8:e679-e689.

Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2019, 81:463-472.

Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. J Antimicrob Chemother 2014, 69:1648-52.

Khuong-Josses MA, Charpentier C, Sayre N, et al. Will HIV-infected patients taking oral ARV switch to long-acting injectable ART when it becomes available? Abstract PE30/3, 17th EACS 2019, Basel.

Kityo C, Hagins D, Koenig E, et al. Switching to Fixed-Dose Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. J AIDS 2019, 82:321-328. 31609930

Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. J Infect Dis 2011, 204:1211-6.

Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Resistant minority species are rarely observed in patients on darunavir/ritonavir monotherapy. J Antimicrob Chemother. 2012 Mar 5. [Epub ahead of print]

Llibre JM, Brites C, Cheng CY, et al. Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With HIV-1: Week 48 Results From the Phase 3, Non-inferiority SALSA Randomized Trial. Clin Infect Dis. 2022 Mar 2:ciac130.

Llibre JM, Cahn PE, Lo J, et al. Changes in Inflammatory and Atherogenesis Biomarkers With the 2-Drug Regimen Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Therapy-Experienced, Virologically Suppressed People With HIV-1: A Systematic Literature Review. Open Forum Infect Dis. 2022 Feb 10;9:ofac068.

Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet 2018 Jan 5

Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Ortega PS, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). J AIDS 2016, 72:46-51.

Martin A, Moore CL, Mallon PW, et al. HIV lipodystrophy in participants randomised to lopinavir/ritonavir (LPV/r) +2-3 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + raltegravir as second-line antiretroviral therapy. PLoS One 2013, 8:e77138.

McComsey GA, Lupo S, Parks D, et al. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir plus rilpivirine improves parameters of bone health. AIDS. 2017 Dec 12.

Meynard JL, Bouteloup V, Landman R, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: the KALESOLO trial. J Antimicrob Chemother 2010, 65:2436-44.

Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2016, 16:43-52.

Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1. Lancet HIV 2018;5:e357-e365. 29925489

Monin M, Kümmerle T, Schneider J, et al. Switching to a NRTI-free 2 drug regimen (2DR) -a sub-analysis of the 48 weeks DUALIS study on metabolic and renal changes. Open Forum Infect Dis 2020, 7:ofaa356.

Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. PLoS One 2013, 8:e73639.

Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial. Clin Infect Dis 2022, 75:975-986.

Palella FJ Jr1, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. AIDS 2014, 28:335-44.

Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet HIV 2015, 2:e417-26.

Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2015, 15:775-84.

Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir+two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). J Antimicrob Chemother 2017, 72:246-253.

Pett SL, Amin J, Horban A, et al. Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 Results of the Randomized, Multicenter MARCH Study. Clin Infect Dis 2016, 63:122-32.

Pradat P, Durant J, Brochier C, et al. Maraviroc/raltegravir simplification strategy following 6 months of quadruple therapy with tenofovir/emtricitabine/maraviroc/raltegravir in treatment-naive HIV patients. J Antimicrob Chemother 2016, 71:3235-3241.

Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, et al. Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. J Antimicrob Chemother 2008, 61:1359-61.

Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. Clin Infect Dis 2017; 65:2112-18.

Rojas J, Blanco JL, Marcos MA, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. J Antimicrob Chemother 2016, 71:1975-81.

Rojas J, de Lazzari E, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple antiretroviral therapy in virologically suppressed adults with HIV at 48 weeks (DOLAM): a randomised non-inferiority trial. Lancet HIV 2021, 8:e463-e473.

Rossetti B, Gagliardini R, Meini G, et al. Switch to maraviroc with darunavir/r, both QD, in patients with suppressed HIV-1 was well tolerated but virologically inferior to standard antiretroviral therapy: 48-week results of a randomized trial. PLoS One 2017 , 21;12:e0187393

Song I, Borland J, Min S, et al. Effects of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul;55(7):3517-21.

Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir With Boosted Darunavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. Open Forum Infect Dis 2020, 7:ofaa356.

Spinner CD, Kümmerle Z, Schneider J, et al. A switch to dolutegravir in combination with boosted darunavir is safe and effective in suppressed patients with HIV – a subanalysis of the DUALIS study. Abstract MOPEB269, IAS 2019, Mexico.

Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. Antivir Ther 2017, 22:295-305.

Valantin M, Kolta S, Flandre P, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 Substudy. HIV Med. 2012, 13:505-15.Mar 14

van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, et al. Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2016, 71:538-43.

van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. Clin Infect Dis. 2020 Jan 6.

van Wyk J, Orkin C, Rubio R, et al. Brief Report: Durable Suppression and Low Rate of Virologic Failure 3 Years After Switch to Dolutegravir + Rilpivirine 2-Drug Regimen: 148-Week Results From the SWORD-1 and SWORD-2 Randomized Clinical Trials. J AIDS 2020, 85:325-330.

5.9. Virologisches Therapieversagen

CHRISTIAN HOFFMANN

Virologisches Therapieversagen ist zum Glück selten geworden. Wenn es dazu gekommen ist, kann viel falsch gemacht werden: Fingerspitzengefühl ist gefragt, aber auch Entschlossenheit. Einerseits drohen weitere Resistenzen, anderseits ist die rasche Umstellung nicht immer die richtige Lösung. Rasche Therapiewechsel können verunsichern und verwirren. Wenn eine ART – aus welchen Gründen auch immer – nicht korrekt eingenommen wird, so wird es die neue oft auch nicht. Eine Umstellung provoziert dann neue Missverständnisse und weitere Resistenzen. Wichtig ist, dass den oft skeptischen Betroffenen („Soll ich mir die anderen Medikamente nicht für später aufsparen?") erklärt wird, warum gehandelt werden muss.

Die Grundregel gilt dennoch: Die ART sollte bei nicht ausreichender Virussuppression zügig umgestellt werden. Das Virus mutiert weiter, Resistenzmutationen akkumulieren, weitere Optionen könnten verloren gehen. Von virologischem Versagen ist auszugehen, wenn die Viruslast wiederholt nicht unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-RNA Kopien/ml liegt. Die Grenze, ab der zügig gehandelt werden sollte, ist 200 Kopien/ml. Sehr hohe Werte über 1.000 Kopien/ml zeigen meist eine Therapiepause an. Bei Werten unter 200 Kopien/ml ist zu klären, ob es sich um vorübergehende Virämien (Blips) oder persistierend niedrigen Virämien (Low Level Viremia) handelt. Diese erfordern meist keine Umstellung, siehe das Kapitel *Therapieprinzipien*.

Schon einzelne Resistenzen sind ein Problem: So verlieren mit der K65R-Mutation, die häufig unter Tenofovir selektiert wird, sowohl Abacavir als auch 3TC/FTC deutlich an Wirkung. Eine virale Replikation bei insuffizienten Plasmaspiegeln ist ein idealer Nährboden für Resistenzen. Der oft vorgetragene Verweis auf die aktuelle Beschwerdefreiheit („mir geht's doch gut") gilt nicht! Die Realität sieht freilich oft anders aus: in einer Analyse aus Großbritannien blieben 34 % von 694 Personen mehr als 6 Monate auf einer virologisch versagenden Kombination. Faktoren, die mit einem raschen Wechsel assoziiert waren, waren niedrige CD4-Zellen, eine hohe Viruslast und höheres Lebensalter (UK Chic 2008).

Wenn allerdings das Kind erst einmal in den Brunnen gefallen ist und die ersten Resistenzmutationen da sind und, sieht die Situation anders aus. Gute Untersuchungen zu der Frage, ob bei virologischem Versagen sofort oder verzögert umgestellt werden soll, gibt es freilich nur wenige. Ergebnisse kleiner, randomisierter Studien deuten darauf hin, dass man auch ein wenig warten kann (Nasta 2006,

Argumente für schnelles Handeln bei virologischem Therapieversagen	**Argumente für Abwarten bei virologischem Therapieversagen**
Dem Virus wird die Möglichkeit genommen, weitere Resistenzen zu generieren	Neue Therapien bergen das Risiko neuer Unverträglichkeiten
Optionen werden so bewahrt	Bei niedriger Virämie bleiben Betroffene immunologisch meist lange stabil (klinisch sowieso)
Die Umstellung ist umso erfolgreicher, je weniger Resistenzen da sind	Die Replikationsfitness ist oft reduziert, oft bleibt sie das auch unter Therapie
Je niedriger die Viruslast bei Umstellung, umso besser ist das Ansprechen auf eine neue Therapie	Bei niedriger Viruslast ist oft noch keine Resistenztestung möglich (obwohl schon Resistenzen da sind), man stellt also „blind" um
Oft muss das Folgeregime nicht komplexer sein als das aktuelle – manches kann bei der Gelegenheit gleich vereinfacht werden	Ein gut verträgliches, einfaches Regime umzustellen, ist mitunter schwer vermittelbar

Tenorio 2009). Diese Studien litten allerdings an kleinen Fallzahlen – es ist schwierig, PatientInnen für solche Strategiestudien zu motivieren. Zumindest bei versagenden PI-Therapien hat man wohl etwas mehr Zeit. In der prospektiven John Hopkins-Kohorte bestand bei virologischem Versagen zumindest bei PI-Behandlung kein Zusammenhang zwischen der Verzögerung der ART-Modifikation und der Mortalität im Verlauf (Petersen 2008). In der TITAN-Studie spielte die Zahl der erworbenen PI-Mutationen für den Erfolg von Darunavir keine Rolle (De Meyer 2008).
Bei klinischem oder immunologischem Versagen (AIDS, CD4-Abfall oder mangelnder Anstieg) ist, sofern die Viruslast unter 50 Kopien/ml liegt, der Erfolg einer Umstellung fraglich. Einige Substanzen wie TDF+DDI oder AZT sind für die immunologische Rekonstitution allerdings eher ungünstig; bei einer solchen Kombination sollte gewechselt werden. Mit ART-Umstellungen allein ist allerdings immunologisch kaum etwas zu verbessern.

Was vor der Umstellung zu klären ist

Wichtig ist, dass bei einem virologischen Versagen die individuelle Situation genau analysiert wird. Im Speziellen sollte man sich einige Fragen stellen:

Was ist der Grund für die (wieder/noch immer) messbare Viruslast? Eine Viruslast von über 50 Kopien/ml bedeutet nicht unbedingt, dass es bereits zu Resistenzen gekommen ist. Eine häufige, wenn nicht sogar die häufigste Ursache sind Blips, vorübergehende Viruslast-Anstiege, die meist ohne Bedeutung sind (siehe ausführliche Diskussion in dem Kapitel *Therapieprinzipien*). Sie liegen fast immer in einem Bereich unter 200 (maximal 400) Kopien/ml. Erst nach einer kurzfristigen Kontrolle nach 4 Wochen und weiterhin messbarer Viruslast ist eine Umstellung zu erwägen. An der Therapie kann es selbstverständlich auch liegen: Die Plasmaspiegel können möglicherweise nicht ausreichen (Plasmaspiegel messen!), was wiederum unterschiedliche Ursachen haben kann: Malabsorption (nimmt der Patient PPIs ein?) oder auch eine zu niedrige Dosierung (zum Beispiel bei sehr großen, schweren Menschen). Auch Interaktionen sind wichtig.

Wie steht es um die Adhärenz? Man sollte sie offen ansprechen und mögliche Probleme bei der Einnahme erörtern. Wird die Therapie wirklich jeden Tag so genommen wie besprochen? Falls nein: was ist der Grund? Ist es die Pillenzahl, die Pillengröße? Ist eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme möglich? Wäre Once-Daily besser? Gibt es andere Ursachen (Depressionen)? Missverständnisse über die Dosierungen? Viele PatientInnen wissen auch nach Jahren nicht, welche Medikamente sie nehmen. Fehler sind damit vorprogrammiert. Die Resistenz-Gefahr durch eine schlechte Adhärenz sollte wiederholt angesprochen werden.

Wie vulnerabel ist die jetzige Kombination? NNRTIs sind sehr empfindlich, es drohen schnell Kreuzresistenzen – die schnelle Umstellung ist deshalb noch wichtiger als bei den anderen Substanzklassen. Wenige Tage und Wochen können schon zu viel sein! Auch bei 3TC (und FTC), wahrscheinlich aber auch bei Raltegravir und Elvitegravir, ist schnell mit einer Resistenz zu rechnen. Bei PI- oder Dolutegravir-haltigen Regimen hat man wahrscheinlich etwas mehr Zeit. Auch hier gilt jedoch: Je höher die Viruslast zum Zeitpunkt der Umstellung, umso niedriger sind die Erfolgsaussichten – zu lange sollte man nicht warten.

Welche Optionen gibt es und welche Konsequenzen hätte die Umstellung? Je mehr Optionen man noch hat und je einfacher sie umzusetzen sind, desto eher sollte man sie nutzen. Oft kann man mit relativ wenig Aufwand eine Therapie intensivieren. Wichtig ist, dass dann Substanzen mit einer hohen Resistenzbarriere verwendet werden wie Darunavir/r, Bictegravir oder Dolutegravir. Wenn bereits multiple Resistenzen da sind, kann wahrscheinlich erst einmal gewartet werden (siehe

oben). Vor allem wenn und solange die Adhärenz unsicher ist, macht es wenig Sinn, neue Substanzklassen zu verschleudern. Immer sollte man daher vor der Umstellung klären, ob der Patient überhaupt zu einer neuen Therapie in der Lage ist.

Virologisches Versagen: was vor der Umstellung zu bedenken ist

- Wie Resistenz-empfindlich ist die jetzige Therapie? NNRTIs, 3TC/FTC, Raltegravir, Elvitegravir: Rasche Resistenzentwicklung – zügig handeln!
- Je niedriger die Viruslast, umso größer sind die Aussichten einer Umstellung
- Immer Substanzen mit hoher Resistenzbarriere verwenden: Darunavir/r, Dolutegravir, Bictegravir! Bei den NNRTIs Etravirin, Doravirin
- Aber: Liegt überhaupt ein virologisches Versagen und nicht ein vorüber gehender Anstieg (= ein „Blip“) vor? Kurzfristige Kontrolle in 2–4 Wochen!
- Gibt es andere Gründe für eine nachweisbare Viruslast? Resorptionsprobleme?
- Welche Begleittherapien werden eingenommen? Ob „Magenmittel vom Hausarzt“ (PPIs?) oder „Pflanzliches vom Heilpraktiker“: alles sollte auf den Tisch
- Wurde die jetzige ART korrekt eingenommen oder bestanden möglicherweise Missverständnisse?
- Wurde die Therapie unterbrochen? Was sagen die Plasmaspiegel, und überhaupt: was sagt eigentlich der Patient bzw. die Patientin?
- Welche Optionen sind vorhanden und was bedeutet eine Umstellung? Kann der Patient oder die Patientin eine neue Therapie überhaupt einnehmen?
- Liegt ein halbwegs aktueller Resistenztest vor? (wenn nicht: veranlassen!)
- Wenn die relevanten Mutationen gegen die aktuell eingenommenen Substanzen bereits vorhanden sind: evtl. abwarten, die Betroffenen in Ruhe auf eine neue Therapie vorbereiten

Wahl des Folgeregimes

Es gelten im Prinzip die gleichen Bedingungen wie für die Primärtherapie. Berücksichtigt werden sollten Adhärenz, Einnahmemodalitäten, Begleiterkrankungen und Komedikationen/Interaktionen. Zusätzlich spielen nun jedoch die Vortherapie und möglicherweise bestehende Resistenzen eine entscheidende Rolle. Eine Resistenztestung ist bei virologischem Versagen vor jeder Umstellung wünschenswert und auch durch die Krankenkassen erstattungsfähig, aber nicht immer praktikabel. Es ist deshalb von Nutzen, die wesentlichen Resistenzmutationen zu kennen, insbesondere bei den Nukleosidanaloga (Tabelle 9.1).

Tabelle 9.1: Zu erwartende Resistenzen bei verschiedenen NRTI-Backbones

Versagender Nuke-Backbone	Mutationen
AZT/D4T+3TC AZT+3TC+ABC	M184V und sequentiell TAMs, je länger gewartet wird
TDF/TAF+3TC/FTC	K65R und/oder M184V
ABC+3TC	M184V und/oder L74V > K65R
AZT/D4T+DDI	TAMs, Q151M, T69ins
TDF+ABC/DDI	K65R

Grundsätzlich gilt für jede Umstellung bei virologischem Therapieversagen: Je schneller, desto besser. Dem Virus sollte keine Zeit gelassen werden, weitere Resistenzmutationen zu generieren. Je länger gewartet wird, desto komplexer wird das Resistenzmuster (Wallis 2010). Und: Je mehr Substanzen umgestellt werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die neue Therapie greift. Wichtig ist auch,

dass bei jedem Therapieversagen Substanzen mit hoher Resistenzbarriere zum Einsatz kommen. Dazu zählen vor allem Darunavir/r, Dolutegravir und Bictegravir. Gerade bei Unsicherheit über die vorliegende Resistenzlage sind diese drei Substanzen den Erstgenerations-INSTIs oder NNRTIs vorzuziehen (siehe Tabelle 9.2)

Tabelle 9.2: Mögliche Umstellung einer Primärtherapie ohne Kenntnis der Resistenzlage*

Versagende Primärtherapie	Erfolgversprechende Umstellung
2 NRTI + 1 NNRTI	Statt dem NNRTI vorzugsweise Darunavir/r (bei raschem Handeln auch Bictegravir, Dolutegravir) **oder** Darunavir/r plus Dolutegravir
2 NRTI + 1 PI/r	1–2 neue Nukes plus INSTI (vorzugsweise Dolutegravir oder Bictegravir) **oder** evtl. auch Doravirin+Dolutegravir (fehlende Daten)
2 NRTI + 1 INSTI	1–2 neue Nukes plus Darunavir/r (bei raschem Handeln)

* Im individuellen Fall können andere Umstellungen oder ein Abwarten sinnvoll sein. Möglichst Medikamente mit hoher Resistenzbarriere wählen: Darunavir/r, Dolutegravir, Bictegravir. Für komplexere Resistenzlagen siehe auch *Salvage*-Kapitel.

Virologisches Therapieversagen mit NNRTIs: Bei Nevirapin oder Efavirenz liegt meist eine Kreuzresistenz vor, die Resistenzentwicklung tritt zudem sehr rasch auf. Dies gilt auch für Rilpivirin, das zudem bei hoher Viruslast relativ anfällig ist. Eine Fortführung eines NNRTIs bei Resistenzen nützt nichts, da sie die replikative Fitness der Viren nicht beeinträchtigt. Mehr noch: Da durch kumulative Resistenzen auch die Wirkung der Zweitgenerations-NNRTIs beeinträchtigt werden könnte, sollte der NNRTI bei einem Versagen, vor allem bei einer Resistenz sofort beendet werden: Etravirin und Doravirin kann man später noch einmal erwägen, in dieser Situation sollten erst einmal andere Optionen verwendet werden.
Mittlerweile gibt es große Datenmenge zum NNRTI-Versagen, vorwiegend aus Afrika. Vorzugsweise sollte ein geboostertes PI-Regime gewählt werden. Darunavir/r ist besser als Lopinavir (Aboud 2019). Der PI kann mit zwei NRTIs, aber auch nur mit Raltegravir kombiniert werden. In mindestens zwei großen randomisierten Studien (SECOND-LINE 2013, La Rosa 2016) erwies sich die Kombination aus Lopinavir/r plus Raltegravir einer Standard-PI/r-Therapie als gleichwertig. In EARNEST (Paton 2014) wurden 1.277 Personen in einem dreiarmigen Design randomisiert, entweder mit einem PI/r-Regime (Lopinavir/r plus 2–3 NRTIs = Standard), einen PI/r plus Raltegravir (meist Lopinavir/r oder Darunavir/r = Nuke-Sparing) oder einen PI/r alleine nach 12wöchiger Raltegravir-Induktion zu erhalten (= Mono). Die Rate mit einer Viruslast unter 400 Kopien/ml war nach 96 Wochen bei 86 % im Standard-Arm, bei 86 % unter Nuke-Sparing und bei 61 % im Mono-Arm. Auch wenn die Daten nicht unbedingt auf Europa übertragbar sind: Sie zeigen Nuke-Sparing als eine Alternative auf. Sie zeigen aber auch, dass Monotherapien bei (möglicherweise Adhärenz-bedingtem) virologischem Therapieversagen keine gute Idee sind.
In NADIA wurden 465 Personen in einem randomisierten 2x2 Design jeweils Dolutegravir oder Darunavir/r sowie 3TC plus entweder Tenofovir oder AZT zugewiesen (Patel 2022). Dolutegravir war Darunavir/r nach 96 Wochen nicht unterlegen (90 versus 87 % unter 400 Kopien/ml), allerdings entwickelten neun (4 %) Personen eine Resistenz, gegenüber keiner unter Darunavir/r. Möglicherweise ist die Resistenzbarriere von Darunavir/r also doch noch etwas höher. Interessanterweise war im zweiten Vergleich Tenofovir etwas besser als AZT (92 versus 85 %), und zwar auch bei Tenofovir-Resistenzen. Diese Daten zeigen, dass man in der zweiten Therapielinie bei einem NNRTI-Versagen nicht unbedingt die Nukes wechseln muss. Auf AZT kann und sollte verzichtet werden.

In der doppelblind randomisierten GS-4030 Studie wurden ausdrücklich Resistenzen gegen NRTIs, NNRTIs und PIs zugelassen, um das Potential von Biktarvy® an vorbehandelten PatientInnen mit präexistenten Resistenzen zu untersuchen (Acosta 2020). Aufgenommen wurden solche auf Dolutegravir-haltigen Regimen, randomisiert wurde zwischen Biktarvy® und Dolutegravir plus TAF+FTC. Die Wirkung blieb gut, trotz zum Teil deutlicher Resistenzen vor allem im NRTI-Bereich. Über 100 hatten darüber hinaus NNRTI-Resistenzen – Bictegravir und Dolutegravir scheinen ein ähnliches Potential in der Salvagetherapie zu haben. Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass alle PatientInnen aus GS-4030 eine supprimierte Viruslast aufwiesen und die Resistenzen nur aus proviraler DNA ermittelt wurden – genau genommen war es also kein virologisches Versagen.
Darunavir/r plus Dolutegravir können auch erwogen werden. Zwei Substanzen mit hoher Resistenzbarriere sind möglicherweise noch besser als eine, allerdings fehlen ausreichend gepowerte Studien (Capetti 2017, Hawkins 2019, Armenia 2021). Darunavir sollte als STR Symtuza® gegeben werden, um Pillen zu sparen (Darunavir und Ritonavir/Cobicistat müssten sonst jeweils einzeln eingenommen werden) und um andererseits mit FTC eine mögliche Mutation M184V zu konservieren. Bei NNRTI-Versagen bleibt, die Kombination mit Tivicay® ziemlich sicher wirksam, vielleicht ist sie aber fast ein bisschen zu viel des Guten – zumindest bei begrenzten Mutationen.

Virologisches Therapieversagen mit PIs: Es bestehen ebenfalls relevante Kreuzresistenzen. Erst-Generations-PIs sollten durch Darunavir/r ersetzt werden. Sollten auch Darunavir/r versagen, muss nicht immer sofort die ART umgestellt werden. Low-Level-Virämien unter PIs sind nicht selten, nicht immer zeigen sie Therapieversagen an. Selbst bei der NRTI-Mutation M184V kann die ART fortgeführt werden. Die Wirkung eines voll wirksamen geboosterten PIs reicht für den virologischen Erfolg aus, durch die Fortführung der Cytidinanaloga 3TC oder FTC wird M184V konserviert und die virale Fitness beeinträchtigt (Hull 2009). Wenn allerdings genügend andere Substanzen aktiv sind, kann es auch sinnvoll sein, NRTIs ganz wegzulassen (Tashima 2013). Bei einem eindeutig versagenden PI-Regime (wiederholte Virämien über 200 Kopien/ml, Detektion von Resistenzen) sollte auf ein INSTI-basiertes Regime gewechselt werden. Ein neuer NNRTI unter Fortführung der NRTIs reicht dagegen alleine oft nicht aus (Abgrall 2007).
Als INSTI sollten Dolutegravir oder Bictegravir verwendet werden. Die Erstgenerations-INSTIs Raltegravir und Elvitegravir/c waren in 145, einer doppelblind-randomisierten Studie, relativ schwach (Elion 2013). In der SAILING-Studie, ebenfalls doppelblind und an überwiegend PI-vorbehandelten Personen (n=715), war Dolutegravir besser als Raltegravir (Cahn 2013). Die Raten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml lagen nach 48 Wochen bei 71 versus 64 %, es kam überdies zu signifikant weniger Resistenzmutationen unter Dolutegravir. Die GS-4030-Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit für Bictegravir und Dolutegravir bei Resistenzen (aus proviraler DNA) gegen NRTIs, NNRTIs und/oder PIs (Acosta 2020).
Dolutegravir plus Rilpivirin, seit 2018 als Kombipräparat Juluca® erhältlich, käme theoretisch auch in Frage, sofern keine NNRTI-Resistenzen vorliegen. Allerdings wurden in den Zulassungsstudien ausschließlich Personen untersucht, die unter erster oder zweiter Therapie standen und noch kein Therapieversagen hatten (Llibre 2018). Die Kombination aus Dolutegravir und Doravirin (DoDo) ist möglicherweise vielversprechender, allerdings fehlen hier aussagekräftige Daten (Denyer 2022).

Virologisches Versagen unter INSTIs: Bislang zum Glück selten, in der Primärtherapie unter Elvitegravir oder Raltegravir bei maximal 1–2 % zu erwarten. Um nicht die ganze Klasse zu verpulvern, sollte schnell gehandelt werden! Bei isolierten und begrenzten INSTI-Resistenzen unter Erstgenerations-INSTIs kann Dolutegravir in

höherer Dosis versucht werden (siehe *Salvage*-Kapitel). Vor allem bei gleichzeitigen NRTI-Resistenzen oder komplexen Resistenzen sollte jedoch besser auf ein Darunavir-haltiges Regime gewechselt werden, vorzugsweise als Symtuza®. Bei ausgeprägteren Resistenzen kann erwogen werden, ob noch eine weitere Substanz hinzugefügt werden sollte. NNRTIs alleine sind bei gleichzeitigen NRTI-Resistenzen möglicherweise zu vulnerabel, können hier jedoch auch zusätzlich gegeben werden. Für Etravirin gibt es aus den DUET-Studien gute Daten (siehe *Salvage*-Kapitel), auch Doravirin ist eine Option. Auch das oft vergessene Maraviroc sollte bedacht werden. Letztlich ist die Entscheidung individuell nach der Resistenzlage zu treffen.

Literatur zum Umstellen bei Therapieversagen

Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. Lancet Inf Dis 2019, 19:253-64

Acosta RK, Willkom M, Andreatta K, et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) From Dolutegravir (DTG)+F/TAF or DTG+F/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in the Presence of Pre-existing NRTI Resistance. J AIDS 2020, 85:363-371.

Armenia D, Bouba Y, Gagliardini R, et al. Virological response and resistance profile in highly treatment-experienced HIV-1-infected patients switching to dolutegravir plus boosted darunavir in clinical practice. HIV Med 2021, 22:519-525.

Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013, 382:700-8.

Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. BMC Infect Dis 2017, 17:658.

De Meyer S, Hill A, Picchio G, et al. Influence of baseline protease inhibitor resistance on the efficacy of darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir in the TITAN trial. J AIDS 2008, 49:563-4.

Denyer R, Zemskova J, Benator DA. HIV treatment with dolutegravir and doravirine: rationale for selection and clinical outcomes in a highly treatment experienced population. Int J STD AIDS. 2022 Sep 16:9564624221116533.

Elion R, Molina JM, et al. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. J AIDS 2013, 63:494-7.

Hawkins KL, Montague BT, Rowan SE, et al. Boosted darunavir and dolutegravir dual therapy among a cohort of highly treatment-experienced individuals. Antivir Ther 2019, 24:513-519.

Hull M, Moore D, Harris M, et al. A lamivudine (3TC)-based backbone in conjunction with a boosted protease inhibitor (PI) is sufficient to achieve virologic suppression in the presence of M184V mutations. Abstract H-916, 49th ICAAC 2009, San Francisco.

La Rosa AM, Harrison LJ, Taiwo B, et al. Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet HIV 2016, 3:e247-58.

Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet 2018 Jan 5

Nasta P, Matti A, Cocca G, et al. Early vs deferred HAART switch in heavily pre-treated HIV patients with low viral load level and stable CD4 cell count. Abstract 523, 13th CROI 2006, Denver.

Paton NI, Kityo C, Hoppe A, et al. EARNEST Trial Team. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. N Engl J Med 2014, 371:234-47.

Paton NI, Musaazi J, Kityo C, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV 2022, 9:e381-e393.

Petersen ML, van der Laan MJ, Napravnik S, et al. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. AIDS 2008, 22:2097-106.

SECOND-LINE Study Group, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2013, 381:2091-9.

Tashima K, Smeaton L, Andrade A, et al. Omitting NRTI from ARV Regimens Is Not Inferior to Adding NRTI in Treatment-experienced HIV+ Subjects Failing a Protease Inhibitor Regimen: The ACTG OPTIONS Study, Abstract 153LB, 20th CROI 2013, Atlanta.

Tenorio AR, Jiang H, Zheng Y, et al. Delaying a treatment switch in antiretroviral-treated HIV type 1-infected patients with detectable drug-resistant viremia does not have a profound effect on immune parameters: ACTG A5115. AIDS Res Hum Retroviruses 2009, 25:135-9.

Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, et al. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. BMC Infect Dis 2011, 11:23.

United Kingdom Collaborative HIV Cohort Study, Lee KJ, Dunn D, et al. Treatment switches after viral rebound in HIV-infected adults starting antiretroviral therapy: multicentre cohort study. AIDS 2008, 22: 1943-50.

Wallis C, Papathanasopoulos M, Conradie F. Early switch based on virological failure reduces complexity of HIV-1 drug resistance. Abstract 594, 17th CROI 2010, San Francisco.

5.10. Salvage-Therapie

CHRISTIAN HOFFMANN

Der Begriff der Salvage-Therapie („Rettung") ist nicht definiert. Er wird – wie in der Onkologie – auch in der HIV-Medizin unterschiedlich verwendet. Während manche erst von Salvage sprechen, wenn alle Substanzklassen fehlgeschlagen sind, gilt dies für andere schon ab der zweiten Therapielinie. In den letzten Jahren hat sich der Begriff HTE („heavily" oder „highly treatment experienced") verbreitet. Er ist nicht definiert und sollte vermieden werden. Meist ist heute von Salvage die Rede, wenn mindestens eine Dreiklassen-Resistenz (Triple Class Resistance, TCR) oder wenigstens ein Dreiklassen-Versagen (Triple Class Failure, TCF) besteht. Als Klassen gelten dabei meist NRTIs, NNRTIs, PIs und INSTIs. Viren mit noch ausgedehnteren Resistenzen werden analog zur MDR-Tuberkulose auch MDR-Viren genannt („multi-drug resistant"). Die Zahl der Salvage-PatientInnen nimmt ab. Vor allem Menschen mit Mono- oder Duo-Therapie aus den 90er Jahren sind betroffen. In der Schweizer Kohorte sank die Prävalenz der Viren mit TCR zwischen 1996 und 2013 von 9,0 % auf 4,4 %. Bei Personen, die ihre ART nach 2006 begonnen hatte, lag die Rate unter <0,4 % (Scherrer 2016). Insgesamt wurden nur 14 Fälle einer Vierklassen-Resistenz (QCR) gesehen. In Deutschland dürfte die Zahl von QCR kaum mehr als 100 betragen, die Zahl virämischer Personen ohne Optionen ist sicher noch deutlich niedriger. In EuroResist, einer Analyse von fast 40.000 PatientInnen aus 7 europäischen Ländern lag die QCR-Prävalenz zuletzt deutlich unter 1 % (Dewandre 2021). Auch die Transmission multiresistenter Virusstämme bleibt bislang ein sehr seltenes Ereignis. Allerdings wurden in den letzten Jahren lokale Ausbrüche (Viciana 2016, Esashika 2019), aber auch Fälle von Superinfektionen bei suffizienter ART beschrieben (Castro 2014).

Es steht mittlerweile eine ganze Reihe von Substanzen zur Verfügung, die selbst bei multiplen Resistenzmutationen noch erstaunlich wirksam sind. Das macht Mut – und hat die Therapieziele verändert: auch bei intensiv Vorbehandelten sollte immer versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Dies gelingt nach unserer eigenen Erfahrung bei bis zu 90 % mit TCR, bei QCR immerhin noch in 55–70 % (Däumer 2018, Parisi 2019). Wenn die Viruslast nicht ausreichend supprimiert wird, steigt mittelfristig das AIDS-Risiko (Parisi 2019).

Durch die kleine Zahl virämischer Personen mit multiplen Resistenzen ist es allerdings schwer bis unmöglich, aussagefähige Studien zu realisieren. Für die BRIGHTE-Studie zu Fostemsavir waren für 371 PatientInnen 168 Zentren weltweit erforderlich! Homogene Populationen gibt es kaum, Therapievorgeschichte und Resistenzlage sind individuell oft sehr verschieden. Das Design von Salvage-Studien ist ebenfalls problematisch: Da der alleinige Einsatz einer neuen Substanz ethisch fragwürdig ist, muss immer die übrige ART optimiert werden (= OBT, optimized background therapy). Wenn die OBT zu gut ist, geht der Effekt der neuen Substanz möglicherweise unter, da zu viele auch nur mit OBT eine gute Virussuppression erreichen. Wenn die OBT dagegen zu schlecht ist, ist der Effekt der neuen Substanz oft nur vorübergehend bzw. zu schwach – das Fenster, in dem sich die Wirkung einer neuen Substanz zeigen lässt, ist klein. Es ist schwer geworden ist, neue Substanzen auf den Markt zu bringen. Dass dies zuletzt mit Ibalizumab, Fostemsavir und Lenacapavir gleich bei drei Substanzen gelang, ist ein großer Erfolg. Zumindest Fosamprenavir und Lenacapavir werden die Salvage-Therapie revolutionieren.

Allgemeines

Vorweg: Es sollte nicht versäumt werden, PatientInnen mit Resistenzproblemen, die oft auf eine lange Therapie zurückblicken und sich nun vermeintlich am Abgrund wieder finden, Mut zu machen. Es gibt kein „austherapiert"; dieses Unwort ist in der HIV-Medizin noch mehr fehl am Platze als in anderen Fachrichtungen. Bis es nach dem virologischen zum immunologischen und schließlich zum klinischen Therapieversagen kommt, vergehen zudem meist Jahre. Glücklicherweise sind die Betroffenen – die „alten Hasen" jeder Ambulanz, die meist 25 Jahre und länger behandelt werden und vieles durchlitten haben – oft gar nicht so nervös wie ihre oft jüngeren HIV-ÄrztInnen: Sie haben gelernt, dass es (fast) immer weitergeht. Viele Resistenzmutationen aus alten Zeiten verlieren zudem an Bedeutung: AZT, Efavirenz und Lopinavir setzt heute ohnehin niemand mehr ein. Auch Menschen mit multiresistenten Viren haben ein Recht auf gut verträgliche Therapien! Der Fall in der Tabelle unten illustriert die Historie der antiretroviralen Therapie: obwohl stets nach dem neuesten Kenntnisstand gehandelt wurde, gelang über Jahre keine Virussuppression. Diese ließ sich erst Ende 2007 durch neue Substanzen (Raltegravir, T-20) erreichen: nach über 12 Jahren.

Tabelle 10.1: Fallbeispiel, was heute in der Salvage-Therapie möglich geworden ist

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
Jun 95	AZT (später DDC, DDI)	0	k.A.
Jun 96	1. „HAART": AZT+DDC+RTV	25	62.000
Okt 96	D4T+3TC+IDV	10	167.000
Jul 97	D4T+DDI+3TC+NVP+IDV	173	69.000
Jan 99	D4T+DDI+ABC+3TC+SQV/r	212	106.000
Sep 99	D4T+ABC+3TC+DLV+LPV/r	231	74.000
Dez 01	TDF+DDI+DLV+HU	174	84.000
Okt 03	TDF+3TC+DDI+TPV/r	77	733.000
Mai 04	AZT+3TC+TDF+LPV/r+T-20+DLV	43	123.000
Dez 04	AZT+3TC+TDF	32	204.000
Dez 07	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+T-20	7	>1.000.000
Jan 08		54	<50
Apr 09	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+ETV	83	<50
Feb 20	TAF+FTC+DRV/c+DOL	192	<50
Dez 21		236	<50

Kommentar: Es wurden nicht alle Therapieumstellungen aufgeführt. Mit der Umstellung 2007 wurde gewartet, bis Darunavir und Raltegravir verfügbar waren, um sie beide gleichzeitig einsetzen zu können. T-20 wurde zunächst „recycelt", da nach der Resistenzlage unklar blieb, ob Darunavir noch aktiv war. Es ist bemerkenswert, dass die Viruslast nach vielen Jahren im sechsstelligen Bereich dauerhaft supprimiert werden konnte. Die aktuelle ART besteht aus 2 Tabletten täglich und wird gut vertragen.

Personen mit multiplen Resistenzen haben möglicherweise eine etwas ungünstigere Prognose – und zwar vor allem, wenn die Viruslast nicht gesenkt werden kann. So war das AIDS-Risiko in der italienischen PRESTIGIO-Kohorte mit 148 QCR-Personen bei Virämie nach 48 Monaten verdoppelt (Parisi 2019). Allerdings haben multiresistente Viren eine geringere Replikations-Fitness und sind vermutlich weniger aggressiv. Personen mit MDR-Viren sollten dennoch aufmerksam beobachtet und regelmäßig körperlich untersucht werden – etwas, das heute oft vernachlässigt wird. Gewichtsabnahme, B-Symptomatik, Mundsoor, eine OHL oder kognitive Verschlechterungen sind frühe Zeichen einer Krankheitsprogression, die nicht übersehen werden sollten.

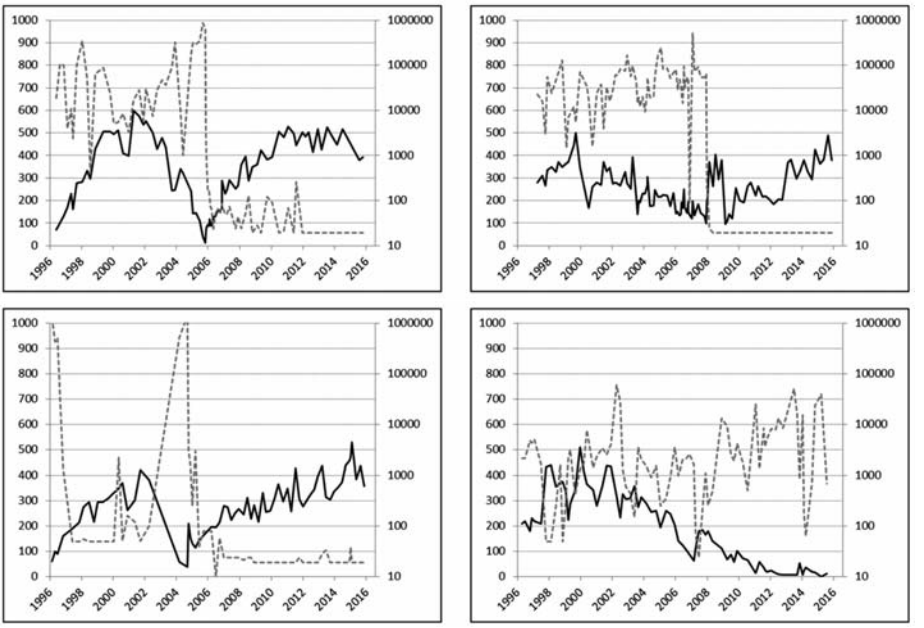


Abbildung 10.1: Langzeitverläufe von CD4-Zellen/µl (dunkel, Primärachse links) und HIV-RNA Kopien/ml (grau, Sekundärachse rechts) bei vier Patienten mit Dreiklassenresistenz. Oben und links unten drei Patienten, bei denen es mit INSTI-basierten Regimen (meist Raltegravir) zwischen 2005 und 2008 gelang, die Viruslast dauerhaft zu supprimieren. Rechts unten ein Patient mit multiresistentem Virus, bei dem 2016 keine einzige wirksame Substanz mehr zur Verfügung steht – kontinuierlicher Abfall der CD4-Zellen, inzwischen schwerer Immundefekt.

Betroffene sollten außerdem in größeren Zentren mitbetreut werden, wo neue Optionen schneller verfügbar sind und Erfahrungen mit komplexen Salvage-Regimen bestehen. Ein einzelnes neues Medikament sollte nicht immer gleich verpulvert werden – es sind möglichst mehrere Substanzen einzusetzen!

Strategien mit herkömmlichen Wirkstoffklassen

Viele Substanzen haben sich in den letzten 20 Jahren für HIV-Infizierte mit beschränkten Optionen bewährt: die PIs Darunavir und Tipranavir, der NNRTI Etravirin, der CCR5-Antagonist Maraviroc und die INSTIs.

Sie wurden zum Teil in großen placebokontrollierten Studien getestet, in denen PatientInnen mit bestätigt virologischem Versagen und Mehrklassenresistenz aufgenommen wurden. Derartige Studiendesign sind mittlerweile angesichts der Seltenheit der Virämie, aber auch aus ethischen Gründen, kaum noch praktikabel. Wie aus Tabelle 10.2 ersichtlich wird, variierten Einschlusskriterien deutlich: Teilweise waren sie an Resistenzmutationen gekoppelt, teilweise reichte ein Dreiklassen-Versagen. Auch die Definition des Therapieversagens unterschied sich zum Teil deutlich, genauso wie die Background-Therapie.

Nicht überraschend variierten die Erfolgsraten angesichts der unterschiedlichen Einschlusskriterien schon in den Placeboarmen ganz erheblich. So lag der Anteil mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen zwischen 10 und 40 %, bei Hinzugabe von T-20 sogar zwischen 11 und 62 %. Die Erfolgsraten der PatientInnen, die nach der Resistenzlage maximal eine aktive Substanz hatten und Placebo erhielten, lagen zwischen 1 und 24 %, ein Hinweis auf unterschiedlich potente Background-Regime.

Tabelle 10.2: Große randomisierte Studien in der Salvage-Therapie

Literatur	Studie (Substanz)	Wesentliche Einschlusskriterien
Lalezari 2003, Lazzarin 2003	TORO 1+2 (T-20)	TCF oder TCR oder beides, VL >5000
Hicks 2006	RESIST 1+2 (Tipranavir)	TCF und 1–2 primäre PI-Resistenz, VL >1000
Clotet 2007	POWER 1+2 (Darunavir)	TCF und ≥ 1 primäre PI-Resistenz, VL >1000
Lazzarin 2007, Katlama 2009	DUET 1+2 (Etravirin)	≥1 NNRTI-Resistenz und ≥3 primäre PI-Resistenzen, VL > 5000
Gulick 2008, Fätkenheuer 2008	MOTIVATE 1+2 (Maraviroc)	TCR oder TCF oder beides, VL >5000 (Pause zu Baseline erlaubt), nur R5-Tropismus
Cooper 2008, Steigbigl 2008	BENCHMRK 1+2 (Raltegravir)	TCR, VL >1000

TCR/TCF = Triple Class Resistance/Failure, VL = Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml)

Tabelle 10.3: Große randomisierte Studien, wesentliche Daten

	POWER	RESIST	MOTIVATE	BENCHMRK	DUET
Studienmedikament	DRV	TPV	MVC	RAL	ETV
n insgesamt	245	1.509	1.049	701	612
Baseline-Charakteristika					
Mediane VL, log RNA/ml	4,5–4,6	4,7	4,9	4,5–4,7	4,8
Mediane CD4/µl	153–163	195–196	187–195	102–140	99–109
0–1 aktive* Substanz, %	49–55	43–45	38–44	48–51	54
Background-Therapie					
mit de novo T-20, %	29–33	18–23	40–44	20	25
mit Darunavir, %	100	0	0	25–50	100
mit Tipranavir, %	0	100	14–16	19–23	0
Ansprechen n. 48 Wo**					
insgesamt, %	45 vs. 10	23 vs. 10	44 vs. 17	64 vs. 34	61 vs. 40
mit de novo T-20, %	58 vs. 11	28 vs. 14	61 vs. 27	84 vs. 62	71 vs. 59
0–1 aktive Substanz, %	37 vs. 1	n.a.	37 vs. 6***	48 vs. 12	57 vs. 24

* Die Definition einer aktiven Substanz war uneinheitlich (verschiedene Resistenzscores)
** Viruslast <50 Kopien/ml *** Daten zu Woche 24. n.a. = nicht angegeben

Auch die INSTIs wurden bei PatientInnen mit Therapieversagen randomisiert gegeneinander getestet. In BENCHMRK schaffte Raltegravir mit 0–1 aktiven Substanz zusätzlich immerhin noch eine Rate von 48 % unter 50 Kopien/ml (siehe Tabelle). Die Wirkung von Elvitegravir war in der 145-Studie mit der von Raltegravir vergleichbar (Elion 2014). In SAILING zeigte sich ein Vorteil von Dolutegravir gegenüber Raltegravir. Hier waren neben einer Viruslast von mindestens 400 Kopien/ml Resistenzen gegen mindestens zwei Klassen Voraussetzung, die Testpersonen mussten allerdings noch mindestens eine voll aktive weitere Substanz als Option haben (Cahn 2014). In den VIKING-Studien zeigte sich, dass Dolutegravir selbst bei INSTI-Resistenzen noch wirksam ist. Von 183 Personen erreichten in VIKING III immerhin 69 % nach 24 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Castagna 2014). Bei Raltegravir- und Elvitegravir-Resistenzen können überdies höhere Dosen Dolute-

gravirs helfen, Resistenzen zu überwinden (Castagna 2014, Akil 2015). Bictegravir ist nie wirklich im Salvage-Bereich getestet worden, hat aber ein sehr ähnliches Resistenzprofil wie Dolutegravir.

Die „drei Neuen": Ibalizumab, Fostemsavir, Lenacapavir

Der Fortschritt geht weiter: in den letzten Monaten haben drei neue Substanzen die Bühne betreten: 2020 Ibalizumab, 2021 Fostemsavir und im Sommer 2022 Lenacapavir. Vor allem mit der Einführung von Fostemsavir und Lenacapavir sind viele andere Strategien und Konzepte in den Hintergrund getreten. Zu beachten ist, dass bei allen drei derzeit die Indikation noch sehr eng gefasst ist. Sie beschränkt sich in Kombination mit anderen Substanzen auf Erwachsene mit „multiresistentem HI-Virus, für die kein anderes supprimierendes Regime zusammengestellt werden kann".

Fostemsavir (Rukobia®) hemmt das Attachment an den CD4-Rezeptor, in dem es direkt an das gp120-Gyloprotein bindet. Fostemsavir wurde in einer Phase-III-Studie (BRIGHTE) 371 intensiv vorbehandelten PatientInnen mit Therapieversagen (>400 Kopien/ml) und Dreiklassen-Versagen zu einer optimierten Hintergrund-ART gegeben. Weniger als die Hälfte hatte noch mehr als eine aktive Substanz. Nach 96 Wochen (Lataillade 2020) hatten immerhin 60 % eine Viruslast unter 40 Kopien/ml erreicht, in der Subgruppe ohne jede Option waren es noch 37 %. Die Ansprechraten waren nicht nur von der Zahl der noch aktiven Substanzen in der optimierten Begleit-ART abhängig, sondern auch von der Viruslast und den CD4-Zellen. Je höher die Virämie, je niedriger die CD4-Zellen, umso niedriger die Raten (Ackerman 2021). Die Verträglichkeit war insgesamt gut, über Grad 1 hinausgehende Nebenwirkungen selten und vorwiegend gastrointestinaler Art.

Lenacapavir (Sunlenca®) ist ein Kapsid-Inhibitor. Mit einer einmaligen subkutanen Gabe lassen sich über 6 Monate ausreichende Spiegel erreichen. In CAPELLA wurden 72 PatientInnen mit einer versagenden ART ebenfalls mit Lenacapavir subkutan alle 6 Monate bzw. Placebo behandelt (Segal Maurer 2022). Zwei Wochen nach der ersten Injektion war die Viruslast bei 88 % um mindestens 0,5 Logstufen gefallen, im Vergleich zu 17 % unter Placebo. Trotz sehr beschränkter Optionen in der Begleittherapie erreichten bis zu 81 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, darunter 4/6 Personen, bei denen Lenacapavir die einzige aktive Substanz war. Reaktionen an den Einstichstellen waren die häufigsten Probleme, führten aber bislang sehr selten zum Abbruch. Resistenzen scheinen nicht ganz selten zu sein, sie wurden auch bei therapienaiven Personen beobachtet (Gupta 2022) – möglicherweise ein Indiz dafür, dass die Resistenzbarriere nicht sehr hoch ist. Im August 2022 erteilte die EMA Lenacapavir nach den CAPELLA-Daten die Zulassung. Die Tabletten sind als „lead in" vor der ersten Depotspritze vorgesehen.

Ibalizumab (Trogarzo®) ist ein monoklonaler Antikörper, der direkt an den CD4-Rezeptor bindet und so den Eintritt von HIV verhindert. Er muss infundiert werden, im Falle Ibalizumabs in zweiwöchigen Abständen über jeweils 30–60 Minuten. In einer Phase IIb-Studie wurde Ibalizumab bei 113 intensiv vorbehandelten PatientInnen alle 2 oder 4 Wochen gegeben. Nach Woche 24 hatten 59 % bzw. 31 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml erreicht (Khanlou 2011). In einer weiteren Studie erreichten immerhin noch 43 % von 40 intensiv vorbehandelten Personen nach 24 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml – bei zweiwöchentlichen Infusionen. Die Wirkung blieb meist über 48 Wochen bestehen (Emu 2018). Die Verträglichkeit war gut. Nachdem Trogarzo® durch den GBA angesichts der spärlichen Datenlage keinen Zusatznutzen bescheinigt bekam, gab Theratechnologies Anfang 2022 bekannt, Ibalizumab in Zukunft nur noch in Nordamerika zu vertreiben. Für die

wenigen Einzelfälle, in denen Ibalizumab weiterhin notwendig ist, besteht die Möglichkeit des Einzelimports gemäß §73 AMG. Wichtig ist, den Fall gut zu begründen und die Kostenübernahme durch die Krankenkasse zu klären.

Praktisches Vorgehen bei Mehrklassen-Resistenz

Auf Leitlinien kann man in den oft komplexen Fällen nicht bauen. Schon bei der Frage, wie viele wirksame Substanzen eingesetzt werden müssen, gehen die Ansichten auseinander. In der Regel sollten es aber mindestens zwei sein, darunter möglichst eine mit hoher Resistenzbarriere. In einigen Leitlinien wie die der EACS werden „vorzugsweise" drei wirksame Substanzen empfohlen, obwohl es dafür eigentlich bislang keine Daten gibt.

In jedem Fall sollte ein aktueller Resistenztest vorliegen, der möglichst nicht während einer Therapiepause gemacht wurde. Auch alle alten Resistenztests sollten berücksichtigt werden, die Resistenzlage ist immer kumulativ zu beurteilen: Es ist davon auszugehen, dass früher detektierte Resistenzmutationen noch vorhanden sind, auch wenn sie momentan nicht nachweisbar sind. Diese Resistenzen persistieren wahrscheinlich auch über lange Zeit (Nishizawa 2015). Wichtig ist auch die Frage, welche Unverträglichkeiten früher aufgetreten sind, damit den Betroffenen unnötige Nebenwirkungen bzw. gefährliche Reexpositionen erspart bleiben. Eine gute Dokumentation der Therapie-Vorgeschichte spart Zeit und Mühen.

Es bietet sich an, in komplexen Resistenzsituationen zunächst einmal alle Wirkstoffklassen durchzugehen und jeweils mögliche Optionen zu prüfen, bevor ein Regime zusammengestellt wird. Früher viel verwendete Substanzen wie AZT, Tipranavir oder T-20 (Enfuvirtide) sind in der Regel nicht mehr nötig. Raltegravir, noch in 2007 eine lebensrettende Salvage-Substanz, ist nicht mehr sinnvoll, da es mittlerweile INSTIs mit höherer Resistenzbarriere gibt. Dies gilt meist auch für Maraviroc, bei dem vor allem bei niedrigem CD4-Zellnadir die Gefahr dualtoper Viren (und damit Wirkungsverlust) besteht. Ibalizumab, nur noch als Import erhältlich, ist in der Regel auch nicht mehr notwendig.

Komplexe Fälle und Entscheidungen sollten möglichst im Team besprochen werden, möglichst mit erfahrenen HIV-BehandlerInnen, aber auch VirologInnen. Die Resistenzlage muss beleuchtet und besprochen werden, aber auch die individuelle Situation: was kann den Betroffenen zugemutet werden? Wie sonst auch spielen nämlich auch bei Multiresistenzen viele Dinge bei der Therapieentscheidung eine Rolle:

- Komorbiditäten (Hepatitis B/C, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Probleme)
- Begleitmedikation (Interaktionen!)
- Unverträglichkeiten (Gewichtszunahme bei INSTIs oder TAF?)
- Präferenzen (Nahrungsrestriktionen, Tablettenzahl, etwaiger Kinderwunsch).
- Aktuelle Situation (virologisches Versagen oder Suppression? Immunstatus?)

NRTIs: Weil die M184V-Mutation die die Replikationsfitness reduziert (Campbell 2005, Castagna 2006), wurde lange empfohlen, trotz dieser Resistenz mit 3TC oder FTC fortzufahren. HIV würde so gezwungen, M184V zu konservieren, was auf Kosten seiner Fitness ginge. Randomisierte Studien wie ACTG 5241 (OPTIONS) oder NUKE OUT zeigten allerdings, dass wirkungslose NRTIs sehr wohl abgesetzt werden können, wenn noch andere wirksame Substanzen vorhanden sind – der Therapieerfolg wird nicht beeinträchtigt (Tashima 2015, Llibre 2016, Gandhi 2020). Auch in der VERITAS-Studie gab es keinen Fall eines viralen Rebounds durch das Absetzen wirkungsloser NRTIs (Trottier 2015). Viele VirologInnen halten dennoch weiter an dieser Strategie fest. Die früher oft verfolgte Strategie, AZT zu „recyceln" und mit TDF aufgrund divergierender Resistenzpfade zu kombinieren (Stephan 2010), ist heute nicht mehr sinnvoll. AZT ist zu toxisch, es gibt andere Möglichkeiten.

Tabelle 10.4: Substanzen im Salvage-Bereich

Medikamente	Strategien, Bemerkungen
NRTIs	Es kann versucht werden, Replikationsfitness-reduzierende Resistenzen zu konservieren, wie M184V mit 3TC oder FTC. Auch TAF/TDF kann erwogen werden
NNRTIs	Bei <3 NNRTI-Resistenzen Etravirin (nur mit geboostertem PI/r zugelassen), evtl. auch noch Doravirin, sonst NNRTIs absetzen
PIs	Bei wenigen PI-Resistenzen Darunavir/c als STR zusammen mit TAF+FTC, sonst auch zweimal täglich oder PI-Verzicht erwägen
INSTIs	Dolutegravir und Bictegravir bevorzugen, beide wirken auch bei einigen INSTI-Resistenzen
Fostemsavir	Keine Kreuzresistenzen zu anderen Substanzen, aber sehr begrenzte Zulassung, zweimal tägliche Gabe notwendig
Lenacapavir	Keine Kreuzresistenzen zu anderen Substanzen, aber sehr begrenzte Zulassung, Resistenzbarriere möglicherweise nicht sehr hoch, keine orale Gabe (sechsmonatliche Injektionen)

NNRTIs: Bei weniger als 3 NNRTI-Resistenzmutationen ist am ehesten Etravirin zu erwägen, das allerdings nur in Kombination mit geboosterten PIs zugelassen ist (am besten Darunavir). Bei einzelnen Mutationen kann auch Doravirin noch wirken. Andernfalls sind die NNRTIs abzusetzen. Es ist davon auszugehen, dass einmal generierte bzw. nachgewiesene Resistenzen bestehen bleiben. Allerdings: Bei Schwangeren, die unter der Geburt einmalig Nevirapin zur Transmissionsprophylaxe erhalten hatten, war unter einer späteren Nevirapin-haltigen ART keine erhöhte Rate virologischen Therapieversagens zu beobachten, wenn die ART später als sechs Monate nach der Geburt begonnen wurde – es scheint möglich, dass NNRTI-Resistenzen wieder verschwinden bzw. eine spätere Therapie nicht beeinträchtigen, wenn länger gewartet wird (Lockman 2007). Über ein mögliches Recycling von NNRTIs gibt es abseits der Transmissionsprophylaxe jedoch keine Daten.

PIs: es kommt nur noch Darunavir/r in Frage, Tipranavir/r ist zu toxisch und bietet keine Vorteile. Bei multiplen Resistenzen ist die zweimal tägliche Gabe zu erwägen. Eine Doppel-PI-Strategie ist heute nicht mehr sinnvoll. Alle anderen PIs machen in der Regel keinen Sinn mehr.

INIs: Dolutegravir und Bictegravir sind zu bevorzugen, die Resistenzbarriere ist am höchsten. Die VIKING-Studien zeigen, dass bei Raltegravir-Resistenzen höhere Dosen Dolutegravir (50 mg BID statt OD) helfen könnten, diese Resistenzen zu überwinden (Castagna 2014+2017). Dolutegravir in der zweimal täglichen Dosis ist damit zu einem essentiellen Bestandteil der Salvage-Therapie geworden – es sollte in komplexen Fällen immer erwogen werden, eventuell auch in Kombination mit Darunavir (Capetti 2017). Die Resistenzprofile Dolutegravirs und Bictegravirs überlappen sich weitgehend.

Maraviroc: Es sollte immer ein aktueller, valider Tropismus-Test vorliegen. Leider korreliert der Tropismus eng mit dem CD4-Zell-Nadir: Je niedriger dieser ist, desto häufiger liegt ein Non-R5-Tropismus vor und Maraviroc ist damit wirkungslos. Gerade bei den oftmals sehr lange Vorbehandelten liegt häufig ein sehr niedriger Nadir vor. Es ist also in den meisten Fällen damit zu rechnen, dass Maraviroc nicht wirkt. Andererseits kann es durchaus eine hochwirksame Substanz sein, die überdies ausgezeichnet vertragen wird. Sie sollte zumindest einmal erwogen werden.

Fostemsavir und Lenacapavir: Wenn unter NRTIs, NNRTIs und PIs noch mindestens eine Substanz wirksam ist, reicht häufig ein INSTI, um die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Selbst in dieser Situation hätte man sich dann noch die neuen Optionen bewahrt. Spätestens wenn auch die INSTIs wackeln, sollten Fostemsavir oder Lenacapavir erwogen werden. Auch die Kombination ist eine Option: Zwar gibt es bislang so gut wie keine Daten, aber angesichts der fehlenden Kreuzresistenzen sind so zwei voll wirksame Substanzen möglich.

Ist eine Vereinfachung möglich?

Auch im Salvage-Bereich kann man über Vereinfachung sprechen. Zwar ist davon auszugehen, dass multiresistente Viren lebenslang persistieren – dennoch kann gerade bei „historisch gewachsenen", über Jahre intensivierten Regimen über eine Deeskalation nachgedacht werden. Kleinere Studien zeigen, dass dies bei ausgewählten PatientInnen möglich ist (Valantin 2019, Vizcarra 2019). Angesichts der begrenzten Optionen ist allerdings besonders darauf zu achten, dass die Virussuppression bestehen bleibt. Mindestens zwei voll wirksame Substanzen sollten bleiben, darunter mindestens eine mit hoher Resistenzbarriere. Oft kann schon durch die kreative Nutzung vorhandener STR die Tablettenzahl spürbar reduziert werden.
Vor allem wenn INSTIs noch voll wirksam sind, ist einiges möglich: Für die Kombination Elvitegravir/c+TAF+FTC (Genvoya®) plus Darunavir (Prezista®) gibt es gute Daten bei sorgfältig ausgewählten selektierten Personen (Huhn 2022). Darunavir wird hier durch Cobicistat geboostert und benötigt deshalb kein Ritonavir.
Für die sehr ähnliche Kombination aus Darunavir/c+TAF+FTC (Symtuza®) plus Dolutegravir (Tivicay®) gibt es lediglich Daten aus unkontrollierten Studien (Capetti 2017, Hawkins 2019, Armenia 2021). Allerdings dürfte die Resistenzbarriere durch den Ersatz von Elvitegravir durch Dolutegravir noch höher sein, neu auftretende Resistenzen unter Darunavir plus Dolutegravir sind sehr selten (Armenia 2021). Wir würden diese Kombination deshalb favorisieren.
Auch andere STRs wie Juluca®, aber auch Delstrigo® oder Biktarvy® können erwogen und oftmals geschickt in kreative Regime eingebaut werden. Was wie miteinander kombiniert wird, hängt natürlich von der individuellen Resistenzlage ab. In jedem Fall ist auch Kreativität gefragt, Off-Lable sind diese Kombinationen in jedem Fall. Zu beachten ist natürlich, dass der Backbone nicht aus Versehen doppelt dosiert wird (also nicht Biktarvy® und Symtuza® kombinieren).

Salvage-Therapie, praktische Regeln

- Vorweg klären: Welche Vortherapien wurden wie lange mit welchem Erfolg gegeben? Aktuelle Resistenzlage testen (nicht während Therapiepausen)!
- Möglichst zwei bis drei neue (aktive) Substanzen wählen, möglichst nie eine einzige aktive Substanz verpulvern
- Nicht zu lange warten und dem Virus so die Chance geben, weitere Resistenzmutationen zu generieren – je höher die Viruslast bei der Umstellung, je schlechter die Erfolgsaussichten
- PatientInnen möglichst in größeren Zentren vorstellen, da dort mehr Erfahrungen mit Salvage-Therapien bestehen
- Dem Betroffenen Mut machen! Ein „austherapiert" gibt es nicht mehr
- Dem Wildtyp keine Chance geben – auch bei fehlenden Optionen kann es sinnvoll sein, eine „versagende" Therapie fortgeführt werden
- Klinische Studien erwägen (Islatravir? bNAbs?)

Weitere Salvage-Strategien

Im Folgenden sollen noch einige Salvage-Strategien besprochen werden. Einige wurden früher viel versucht und sind heute zum Teil obsolet, andere können auch heute noch in Einzelfällen, eventuell auch kombiniert, erfolgversprechend sein.

Therapiepausen: Wurden in der Hoffnung evaluiert, dass mögliche Resistenzen durch das „Überwuchern" durch den Wildtyp verschwinden könnten. Nach ersten positiven Daten aus GIGHAART (Katlama 2004) überwiegen inzwischen klar die Studien mit negativem Ergebnis. In CPRC064 wurde vor einer Salvage-Therapie jeweils vier Monate pausiert. Hinsichtlich des virologischen Ansprechens zeigten sich keine Unterschiede mit und ohne Therapiepause (Lawrence 2003). Stattdessen führten Pausen nicht nur zu schlechteren CD4-Zellen, sondern auch häufiger zu schweren klinischen Ereignissen. Viele weitere randomisierte Studien fanden ebenfalls keinen virologischen Benefit (Benson 2006, Walmsley 2007, Holodny 2011), so dass von strategischen Therapiepausen eindeutig abzuraten ist.

Die NNRTI-„Überempfindlichkeit" ausnutzen: Eine „Hypersuszeptibilität" liegt vor, wenn die 50 %ige Hemmkonzentration in phänotypischen Resistenztests für NNRTIs niedriger ist als die des Wildtyps. Das vor über 20 Jahren erstmal beschriebene Phänomen ist bei NRTIs selten, bei NNRTIs dagegen häufig – interessanterweise vor allem bei Viren mit NRTI-Resistenzmutationen (Haubrich 2002). Bei mehr als 17.000 Blutproben lag die Prävalenz bei NRTI-naiven Personen für Efavirenz und Nevirapin bei 9 und 11 %, bei NRTI-vorbehandelten bei 26 und 21 % (Whitcomb 2002). Vor allem NRTI-Mutationen an den Codons 215, 208 und 118 machen Viren überempfindlich. Einiges spricht dafür, dass eine NNRTI-Hypersuszeptibilität das Ansprechen verbessert (Haubrich 2002, Clark 2006). Auch wenn die Bedeutung und das molekulare Korrelat der NNRTI-Hypersuszeptibilität im Dunkeln liegen: Bei NRTI-Mutationen und ohne NNRTI-Resistenzen sollte ein NNRTI erwogen werden.

„Überwintern": Konzepte, in denen eine nicht wirksame ART teilweise fortgeführt wird, beruhten auf der Überlegung, dass multiresistente Viren zumindest eine gewisse Zeit etwas weniger aggressiv sind als Wildtypen. So hat 3TC bei der M184V-Resistenz noch einen positiven Effekt auf die Viruslast (Campbell 2005). In einer randomisierten Studie (Castagna 2006, Gianotti 2008) an 50 Personen mit einer M184V-Mutation und einer Viruslast von über 1.000 Kopien/ml unter einem 3TC-haltigen Regime wurde die ART entweder komplett pausiert oder lediglich 3TC fortgeführt. Rationale auch hier: Die M184V mindert die replikative Fitness von HIV. Und tatsächlich: Mit 3TC stieg die Viruslast nur um 0,6 statt um 1,2 Logstufen, die CD4-Zellen fielen nicht so rasch. Bei allen Personen unter 3TC blieb die M184V-Mutation bestehen, es kam zu keiner Akkumulation neuer Mutationen. Ohne 3TC war dagegen immer ein Shift zum Wildtyp zu beobachten. Der günstige Effekt war über 144 Wochen zu beobachten (Castagna 2007), wenn 3TC fortgeführt wurde. Auch FTC täglich scheint wirksam zu sein, nicht jedoch die wöchentliche Gabe (Soria 2010). Allerdings: In Zeiten von Lenacapavir und Fostemsavir ist das Konzept des Überwinterns obsolet.

Andere Substanzen nutzen: Es gibt einige Substanzen, die eine moderate antivirale Wirkung haben. Aciclovir zählt dazu, aber auch Foscavir oder Interferon. In Eine Metaanalyse ergab einen durchschnittlichen Abfall der HIV-Viruslast um 0,33 Logstufen durch Aciclovir oder Valaciclovir (Ludema 2011). Der Effekt lässt sich durch höhere Dosen Valaciclovir noch steigern (Perti 2013). Für Interferon liegt der antivirale Effekt bei 0,5 bis 1 Logstufe (Hatzakis 2001, Rivero-Juárez 2016). Für Foscavir gibt es Einzelfallberichte (Delory 2016). In Einzelfällen kann man überlegen, diese Substanzen in Salvage-Regime zu integrieren. Heutzutage ist das freilich kaum noch notwendig.

Literatur zu Salvage-Therapien

Ackerman P, Thompson M, Molina JM, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. AIDS 2021, 35:1061-1072.

Akil B, Blick G, Hagins DP, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. Antivir Ther 2015; 20:343-8.

Armenia D, Bouba Y, Gagliardini R, et al. Virological response and resistance profile in highly treatment-experienced HIV-1-infected patients switching to dolutegravir plus boosted darunavir in clinical practice. HIV Med 2021, 22:519-525.

Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. J Infect Dis 2006; 194: 1309-18.

Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013, 382:700-8.

Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. Clin Infect Dis 2005, 41:236-42.

Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. BMC Infect Dis 2017, 17:658.

Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. BMC Infect Dis 2017, 17:658.

Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). AIDS 2006;20:795-803.

Castagna A, Ferrara M, Galli L, et al. Long-term efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects failing therapy with HIV-1 integrase strand inhibitor-resistant virus. J Antimicrob Chemother. 2017 Oct 24.

Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. J Infect Dis 2014, 210:354-62.

Castro E, Zhao H, Cavassini M, Mullins JI, Pantaleo G, Bart PA. HIV-1 superinfection with a triple-class drug-resistant strain in a patient successfully controlled with antiretroviral treatment. AIDS 2014, 28:1840-4.

Clark SA, Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW. Reverse transcriptase mutations 118I, 208Y, and 215Y cause HIV-1 hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS 2006;20:981-4.

Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2. Lancet 2007;369:1169-78.

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. NEJM 2008, 359:355-65.

Däumer M, Wolf E, Bickel M, et al. Clinical Characteristics of HIV-1-infected Patients with Multi-drug Resistance to Antiretroviral Therapy – First Results from the LOWER Study. Abstract TUPEB053, 22nd IAS 2018, Amsterdam

Delory T, Papot E, Rioux C, et al. Foscarnet, zidovudine and dolutegravir combination efficacy and tolerability for late stage HIV salvage therapy: A case-series experience. J Med Virol 2016, 88:1204-10.

Dewandre J, Vercauteren J, Vandamme AM, et al. Declining incidence of HIV multidrug resistance in Europe. 18th European AIDS Conference, EACS 2021, October 27-30, 2021, London. Abstract BPD1/1.

Elion R, Molina JM, et al; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. J Acquir Immune Defic Syndr 2013, 63:494-7.

Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. N Engl J Med 2018, 379:645-654.

Esashika Crispim MA, da Guarda Reis MN, Fraiji N, et al. Detection of human immunodeficiency virus Type 1 phylogenetic clusters with multidrug resistance mutations among 2011 to 2017 blood donors from the highly endemic Northern Brazilian Amazon. Transfusion 2019, 59:2593-2601.

Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008, 359:1442-1455.

Gianotti N, Tiberi S, Menzo S, et al. HIV-1 replication capacity and genotype changes in patients undergoing treatment interruption or lamivudine monotherapy. J Med Virol 2008;80:201-8.

Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously untreated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008, 359:1429-1441

Gupta SK, Sims J, Brinson C, et al. Lenacapavir as part of a Combination Regimen in Treatment-Naïve People with HIV: Week 54 Results. Abstract 138, CROI 2022

Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. J Interferon Cytokine Res 2001;21:861-9.

Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. AIDS 2002, 16:F33-40.

Hawkins KL, Montague BT, Rowan SE, et al. Boosted darunavir and dolutegravir dual therapy among a cohort of highly treatment-experienced individuals. Antivir Ther 2019, 24:513-519.

Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretrovi-ral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006, 368:466-475.

Holodniy M, Brown ST, Cameron DW, Results of Antiretroviral Treatment Interruption and Intensification in Advanced Multi-Drug Resistant HIV Infection from the OPTIMA Trial. PLoS One 2011, 6:e14764.

Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A Randomized , Open-label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adults. J AIDS 2017, 74:193-200

Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). AIDS 2004, 18:217-26.

Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. AIDS 2009, 23:2289-300.

Khanlou H, Gathe G, Schrader S, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of ibalizumab in treatment-experienced HIV-1 infected patients: A phase 2b study. Abstract H2-794b, ICAAC 2011. Chicago.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003, 348:2175-85.

Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. Lancet HIV 2020, 7:e740-e751.

Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. N Engl J Med 2003, 349:837-46.

Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007; 370:39-48.

Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003, 348:2186-95.

Llibre JM, Alvarez H, Antela A, et al. Withdrawing inactive NRTIs in HIV-1 subjects with suppressed viraemia: a randomized trial. J Antimicrob Chemother 2016, 71:1346-51.

Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. N Engl J Med 2007;356:135-47.

Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfected with herpes simplex virus-2. AIDS 2011, 25:1265-9.

Nishizawa M, Matsuda M, Hattori J, et al. Longitudinal Detection and Persistence of Minority Drug-Resistant Populations and Their Effect on Salvage Therapy. PLoS One 2015, 10:e0135941

Parisi MR, Poli A, Menozzi, et al. Burden of disease in PLWH harboring a 4-class drug resistant virus: data from PRESTIGIO Registry. PE20/11, 17th EACS 2019, Basel.

Perti T, Saracino M, Baeten JM, et al. High-dose Valacyclovir Decreases Plasma HIV-1 RNA More Than Standard-dose Acyclovir in HIV-1, HSV-2 Positive Persons: a Randomized, Crossover Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Mar 28. [Epub ahead of print]

Rivero-Juárez A, Frias M, Rivero A. Current views on interferon therapy for HIV. Expert Opin Biol Ther. 2016 Jun 13:1-8.

Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. Clin Infect Dis 2016, 62:1310-17.

Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med 2022, 386:1793-1803.

Soria A, Danise A, Galli L, et al. Viro-immunological dynamics in HIV-1-infected subjects receiving once-a-week emtricitabine to delay treatment change after failure: a pilot randomised trial. J Clin Virol 2010, 47:253-7.

Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. NEJM 2008, 359:339-354.

Stephan C, Dauer B, Bickel M, et al. Intensification of a failing regimen with zidovudine may cause sustained virologic suppression in the presence of resensitising mutations including K65R. J Infect 2010, 61:346-50.

Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV Salvage Therapy Does Not Require Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med 2015, 163:908-17.

Trottier B, Galanakis C, Longpré D, et al. Removing inactive NRTIs in a salvage regimen is safe, maintains virological suppression and reduces treatment costs: results from the VERITAS study (TMC114HIV4054). HIV Clin Trials 2015; 16:111-6.

Valantin MA, Durand L, Wirden M, et al. Antiretroviral drug reduction in highly experienced HIV-infected patients receiving a multidrug regimen: the ECOVIR study. J Antimicrob Chemother 2019, 74:2716-2722.

Viciana I, González-Domenech CM, Palacios R, et al. Clinical, virological and phylogenetic characterization of a multiresistant HIV-1 strain outbreak in naive patients in southern Spain. J Antimicrob Chemother 2016, 71:357-61.

Vizcarra P, Fontecha M, Monsalvo M, et al. Efficacy and safety of dolutegravir plus boosted-darunavir dual therapy among highly treatment-experienced patients. Antivir Ther 2019;24:467-471.

Walmsley SL, Thorne A, Loutfy MR, et al. A prospective randomized controlled trial of structured treatment interruption in HIV-infected patients failing HAART (Canadian HIV Trials Network Study 164). J AIDS 2007;45:418-25.

Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. AIDS 2002, 16:F41-7.

5.11. Therapiepausen

CHRISTIAN HOFFMANN

Therapiepausen sind nicht ungewöhnlich. Obwohl es eigentlich kaum ein rationales Argument mehr für sie gibt, gehören sie zur antiretroviralen Therapie. Oft bestehen Adhärenz-Probleme und Therapiemüdigkeit, meistens in Kombination. In der ART-Collaboration Cohort (21.801 Personen aus 18 Kohorten aus Europa/Nordamerika 2002–2009) betrug die Wahrscheinlichkeit einer Therapiepause etwa 12 % nach drei Jahren ART (Abgrall 2013). Die Wahrscheinlichkeit ist bei Drogenabhängigen etwa dreifach erhöht. Auch Jüngere (unter 30 Jahre) brachen die Behandlung häufiger ab.

Neben dem Wunsch der Betroffenen gibt es auch Situationen, in denen die ART unterbrochen werden muss. Dies können Erkrankungen sein, die eine orale Einnahme ausschließen wie z.B. eine schwere Gastroenteritis oder Pankreatitis oder ein Unfall bzw. chirurgische Eingriffe. Manchmal ist auch nur der Zugang zur ART unterbrochen (im Flieger vergessen und jetzt in Bolivien etc.). Unterbrechungen von wenigen Tagen sind meistens ohne Folgen. Dennoch sollte versucht werden, Therapiepausen so kurz wie möglich zu halten.

Ein Sonderfall sind „analytische" Therapiepausen, bei denen in der Regel nach einer experimentellen Intervention – Impfungen, Reservoir-Leerer – die Dauer bis zu einem etwaigen Rebound untersucht wird (siehe Kapitel *Heilung*). Hier sind einige ethische Aspekte zu berücksichtigen. Mittlerweile gibt es Empfehlungen zum Vorgehen und zur Aufklärung der TeilnehmerInnen an solchen Studien (Julg 2019).

Dieses Kapitel gibt eine aktuelle Übersicht über Therapiepausen bei *chronisch* infizierten Menschen mit HIV. Zu Therapiepausen bei *akut* Infizierten siehe das Kapitel *Akute HIV-Infektion*.

Viruslast und CD4-Zellen während Therapiepausen

Bei nahezu allen PatientInnen, die ihre Therapie absetzen, kommt es innerhalb weniger Wochen zu einem Wiederanstieg („Rebound") der Viruslast – auch wenn sie zuvor mehrere Jahre unter der Nachweisgrenze lag. Meist ist die Viruslast schon nach 10–20 Tagen wieder nachweisbar, die Verdopplungszeit im Blut liegt bei etwa 1,6–2,0 Tagen (Chun 1999, Davey 1999). Da die Viruslast in Kompartimenten wie dem ZNS, aber auch in Sperma und Vaginalflüssigkeit parallel geht (Garcia 1999) und auch innerhalb weniger Wochen sehr schnell im Sperma nachweisbar ist (Ananworanich 2011), sollten PatientInnen unbedingt auf das erhöhte Infektionsrisiko während Therapiepausen hingewiesen werden (Burman 2008). Schweizer Daten legen nahe, dass etwa 14 % der Neuinfektionen durch Personen verursacht werden, die eine Therapiepause eingelegt haben (Marzel 2016). Möglicherweise ist auch das maternofetale Transmissionsrisiko erhöht, selbst wenn die ART nur im ersten Trimester unterbrochen wurde (Galli 2009). Häufig wird während einer Pause ein überschießender Rebound beobachtet (De Jong 1997), und erst nach Wochen pendelt sich die Viruslast auf dem prätherapeutischen Level ein (Hatano 2000). Das Virus kommt offenbar nicht aus latenten Reservoiren – es müssen andere Zellpopulationen existieren, aus denen so rasch neue Viren produziert werden (Chun 2000, Ho 2000). Die Dauer bis zum Rebound variiert stark, neuerdings wird versucht, den Rebound mit Biomarkern vorauszusagen (Hurst 2015, Giron 2022).

Immunologisch können Therapiepausen erhebliche Konsequenzen haben. Oft sacken die CD4-Zellen innerhalb kurzer Zeit wieder auf den alten Stand vor Therapie ab. Das unter ART mühsam gewonnene Terrain wird so rasch wieder verspielt. Der Abfall ist biphasisch und in den ersten Monaten am stärksten (Fagard 2005). CD4-

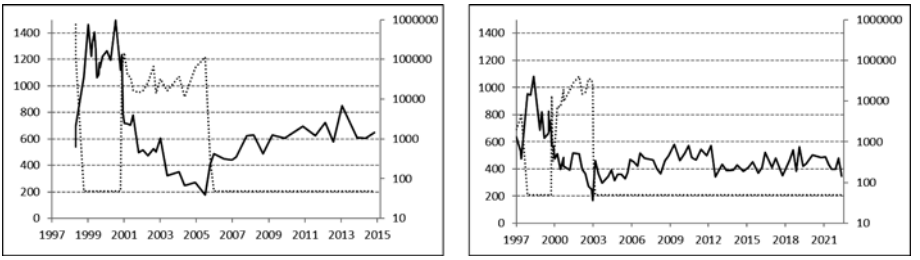


Abbildung 11.1.: Folgen mehrjähriger Therapiepausen. Verläufe von CD4-Zellen und Viruslast bei zwei asymptomatischen Personen. Links begann die Patientin die ART während der akuten HIV-Infektion, rechts wurde in der chronischen Infektion begonnen. Die dunkle Linie zeigt die absoluten CD4-Zellen/µl (Primärachse links), die gestrichelte Linie die Viruslast in RNA-Kopien (Sekundärachse rechts, logarithmisch). In beiden Fällen wurden auch trotz jahrelanger Virussuppression (rechts fast 20 Jahre!) nie wieder die alten CD4-Zellen-Werte erreicht. Bei beiden scheint ein Plateau zu bestehen, dass deutlich unter den initialen Werten liegt!

Verluste von 200 oder 300 Zellen/µl innerhalb weniger Wochen sind möglich, allerdings ist die Spannbreite groß. Je höher die CD4-Zellen und je schneller sie unter ART angestiegen sind, desto schneller fallen sie (Tebas 2002). Auch andere Faktoren wie CD4-Nadir, Thymusgröße und Alter spielt eine Rolle. Je niedriger der Nadir, je kleiner der Thymus und je älter der Mensch, desto schneller fallen die CD4-Zellen (Maggiolo 2004, Skiest 2006). Eine Assoziation besteht wohl auch mit der Höhe der proviralen DNA vor Therapieunterbrechung (Piketty 2010).
Der CD4-Zellabfall durch eine Pause wird nicht so schnell wieder aufgeholt. In einer prospektiven Untersuchung sahen wir einen signifikanten Nachteil für Therapiepausen. Nach 18 Monaten waren die CD4-Zellen gegenüber gematchten Personen, die ihre Therapie ohne Unterbrechung fortgeführt hatten, um mehr als 120/µl niedriger (Wolf 2005). Dies war auch in der SMART-Studie zu beobachten (siehe unten). Die folgenden Beispiele zeigen, dass dies auch über Jahre so bleiben kann.

Die Gefahren: Resistenzen, klinische Probleme, AIDS

Virale Resistenzen sind theoretisch immer dann zu befürchten, wenn eine Replikation bei unzureichenden Wirkstoffspiegeln stattfindet und dadurch resistente Mutanten einen Selektionsvorteil gegenüber dem Wildtyp besitzen. Es gibt deshalb Befürchtungen, dass es sowohl in der Auswaschphase der Medikamente (noch geringe Spiegel im Blut, aber schon steigende Replikation) als auch bei Wiederaufnahme der Therapie (noch Replikation trotz suffizienter Spiegel) zu Resistenzen kommen könnte. Bei einzelnen Pausen scheint die Wahrscheinlichkeit dafür nicht besonders hoch zu sein (Neumann 1999). Allerdings kann niemand sagen, ob sich während Pausen letztlich nicht doch resistente Isolate herausbilden können, die nur eine gewisse Zeit benötigen, um sich gegen den Wildtyp durchzusetzen. Mathematische Modelle besagen, dass das Risiko zumindest theoretisch nicht gering ist, vor allem wenn die Viruslast auf hohe Werte steigt (Dorman 2000, Bonhoeffer 2000).
Bei wiederholten Pausen ist das Resistenzrisiko höher. In mehreren Studien traten vor allem NNRTI- oder 3TC-Resistenzen auf (Martinez-Picado 2002, Schweighardt 2002, Ruiz 2007). Ein hohes Risiko besteht, wenn die ART zu festen Intervallen ab- und angesetzt wird (siehe unten). Wichtig ist, dass möglichst Substanzen mit hoher Resistenzbarriere eingesetzt werden. Sie kann man eher ab- und wieder ansetzen.
Der Anstieg der Viruslast kann sich klinisch als ein retrovirales Syndrom bemerkbar machen. Die Symptome ähneln der akuten HIV-Infektion mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, allgemeiner Schwäche und Krankheitsgefühl. Auch Thrombozyto-

penien kommen in bis zu 25 % vor, vor allem bei bereits vorher niedrigen Thrombozyten (Ananworanich 2003, Bouldouyre 2009). Das Blutbild sollte deshalb im Auge behalten werden, insbesondere bei einer früheren Thrombozytopenie. Zu beachten ist schließlich eine Hepatitis B-Koinfektion. Wenn die HBV-wirksame Therapie mit 3TC, FTC oder Tenofovir abgesetzt wird, kann es zu lebensbedrohlichen HBV-Rebounds mit fulminanter Hepatitis kommen (Sellier 2004, Dore 2010). Man kann nur raten, auf diese PatientInnen gut aufzupassen und die Leberenzyme anfangs mindestens alle zwei Wochen zu kontrollieren.
Das AIDS-Risiko dürfte bei moderatem Immundefekt gering sein. In der Schweizer Kohorte war das Progressionsrisiko nicht erhöht (Taffe 2002). Wir selbst sahen bei 133 PatientInnen nach 24 Monaten gegenüber 266 gematchten Kontrollen kein erhöhtes AIDS-Risiko (Wolf 2005). Allerdings hatten die Untersuchten fast durchweg eine gute immunologische Ausgangslage. Bei schwerem Immundefekt steigt das Risiko deutlich an (Deeks 2001, Lawrence 2003). Die randomisierte CPRC064-Studie, in der 270 Personen mit MDR-Viren und meist deutlichem Immundefekt (Median 144 CD4-Zellen/µl) vor einem Salvage-Regime entweder eine viermonatige Therapiepause machten oder nicht, wurde sogar wegen eines hohen Progressionsrisikos abgebrochen (Lawrence 2003). In der Pausengruppe wurden signifikant mehr AIDS gesehen, vor allem bei niedrigen CD4-Zellen. Auch die SMART-Studie zeigte, dass es auch bei höheren CD4-Zellen durch eine Therapiepause zu AIDS kommen kann (siehe unten).

Pausen aus immunologischen Überlegungen: obsolet!

Einzelfälle wie der „Berlin-Patient", der, frisch infiziert, vor über 20 Jahren in einer Berliner Schwerpunktpraxis vorübergehend ART erhielt und später über Jahre auch ohne Therapie unter der Nachweisgrenze blieb (Lisziewicz 1999), haben Hoffnungen geweckt. Während es zumindest bei akut Infizierten derzeit noch Versuche gibt, mit Pausen die HIV-spezifische Immunantwort im Sinne einer „endogenen Vakzinierung" zu verbessern, sind diese Versuche in der chronischen Infektion obsolet. In der Spanisch-Schweizer SSITT-Studie unternahmen 133 Personen vier zehnwöchige Therapiezyklen mit je acht Wochen ART und zwei Wochen Pause (Oxenius 2002). Anschließend wurde die ART abgebrochen: Kein einziger von 32 Personen mit einer prä-ART-Viruslast von über 60.000 Kopien/ml war anschließend imstande, seine Viruslast auf unter 5.000 Kopien/ml zu reduzieren. Der virale Setpoint wird also trotz wiederholter STIs nur bei sehr wenigen Menschen (mit meist vorher niedriger Viruslast) gesenkt. Wenn überhaupt. Eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort ist unwahrscheinlich. Therapiepausen aus immunologischen Erwägungen sind daher nicht gerechtfertigt. Auch Konzepte, die Dauer mit immunmodulierenden Substanzen wie Hydroxyurea, Mycophenolat, Steroiden oder Interleukin-2 zu verlängern, schlugen fehl und sind obsolet.

Pausen als Strategie bei multiresistenten Viren: obsolet

Bei den meisten Personen mit MDR-Viren kommt es während einer Therapiepause zu einem Verlust der Resistenzen und zu einem allmählichen Wandel zum Wildtyp-Virus („Shift"). Resistenztests während Therapiepausen sind deswegen oft überflüssig, da die ersten Mutationen schon nach zwei Wochen aus dem Blut verschwinden (Devereux 1999). Bei fortgeschrittenen und lange behandelten Infektionen dauert es oft länger (Miller 2000). Zuerst verschwinden die PI-Mutationen; NNRTI-Mutationen brauchen länger, weil sie die virale Fitness kaum beeinträchtigen (Deeks 2001). Es ist davon auszugehen, dass der Wildtyp die resistenten Mutanten nur überwuchert.

Mit speziellen PCRs konnten geringe Mengen resistenter Viren während Therapiepausen noch nachgewiesen werden, und bei Wiederaufnahme der ART dominieren die Resistenzen schnell wieder (Delaugerre 2001). Nur vereinzelt gibt es Fälle, in denen Resistenzen „ausgewaschen" wurden. So wurde ein Patient aus Erlangen (Walter 2002) beschrieben, der trotz intensiver ART keine ausreichende Virussuppression erreichte und daraufhin seine Therapie unterbrach. Während der siebenmonatigen Therapiepause kam es zu einer Reversion zum Wildtyp, und nach Wiederaufnahme der ART (die nach den vorangegangenen Resistenztests gar nicht hätte wirken dürfen) zu einer mehrjährigen Virussuppression.
Können PatientInnen mit multiresistenten Viren den Effekt einer Salvage-Therapie verbessern, wenn sie vorher eine Therapiepause unternehmen? Während zwei frühe Studien einen Vorteil suggerierten (Miller 2000, Katlama 2004), stehen dieser Hypothese mittlerweile viele Studien dagegen, in denen sich kein virologischer Vorteil und teilweise sogar ein erhöhtes AIDS-Risiko ergab (Lawrence 2003+2006, Holodny 2011). Kein Zweifel: Angesichts des AIDS-Risikos und des äußerst fraglichen Benefits sind Therapiepausen als Salvage-Strategie nicht gerechtfertigt.

Pausen zur Reduktion von Toxizität: Effekt fraglich

Kann man Nebenwirkungen einsparen? Obwohl erhöhte Transaminasen oder Lipide relativ schnell nach Absetzen sinken können (Hatano 2000, Wolf 2005), ist offen, ob das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen sinkt. In SMART (siehe unten) war das Risiko kardiovaskulärer und metabolischer Komplikationen während der STIs sogar erhöht, im Gegensatz zu anderen Studien besserten sich die Lipide kaum (Lampe 2010). In SMART, aber auch in anderen Studien wurden während der Therapiepausen erhöhte Biomarker für kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet (Olmo 2012). Es ist daher sehr fraglich, dass sich Therapiepausen günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken – negative Effekte sind wahrscheinlicher.
Was ist mit Lipodystrophie und mitochondrialer Toxizität? In einigen Studien wurde gezeigt, dass sich die mitochondriale DNA unter Therapiepausen regenerieren kann (Cote 2002, Kim 2007), allerdings erst nach einigen Monaten. Eine weitere Studie fand dagegen keinen Effekt (Negredo 2006). Ob sich eine klinisch manifeste Lipodystrophie bessert, ist ebenfalls nicht bewiesen. Kurze Therapiepausen blieben ohne Effekte (Hatano 2000). In einer anderen Studie verbesserten sich dagegen funktionelle Parameter des Fettgewebes nach sechs Monaten Therapiepause, auch hier war jedoch makroskopisch kein Benefit sichtbar (Kim 2007). Eine Substudie von SMART zeigte allerdings einen moderaten Benefit auf das periphere Fett und auf die Lipide durch CD4-gesteuerte Pausen (Martinez 2010).
Mag es also theoretisch auch begründbar sein, aus Sorge um Langzeittoxizitäten eine Therapiepause zu unternehmen: die Datenlage liefert keine Argumente. Sie soll dennoch kurz dargestellt werden. Unterschieden wird dabei zwischen der strukturierten intermittierenden Therapie und zwischen CD4-Zell-gesteuerten Pausen.

Strukturierte intermittierende Therapie mit kurzen Pausen (4-on-3-off): ART nur an Werktagen? In Pilotstudien wie FOTO (Cohen 2007) oder ANRS 162-4D (de Truchis 2017) führten kurze Pausen von 2–3 Tagen kaum zu Resistenzen. In der bislang größten Untersuchung, der französischen QUATUOR-Studie (ANRS 170), wurden 647 erfolgreich behandelte PatientInnen randomisiert, ihre ART weiter täglich oder nur an 4 von 7 Tagen einzunehmen. Die ART bestand vor allem aus INSTIs (48 %) und NNRTIs (46 %), im Backbone wurde meist TDF+FTC (56 %) verwendet. Nach 48 Wochen blieben in dem experimentellen Arm 96 % unter der Nachweisgrenze. Innerhalb von 96 Wochen traten nur bei 7/621 Personen Resistenzen auf (Landman 2022). Diese hatten alle Regime mit NNRTIs oder Erstgenerations-INSTIs erhalten.

Die Nierenfunktion besserte sich minimal mit den Pausen, ansonsten gab es keine Unterschiede hinsichtlich Nebenwirkungen. Nach Aussage der AutorInnen wurde so die Nicht-Unterlegenheit gezeigt. Obgleich man über ethische Aspekte dieser Studie uneins kann – sie zeigt, dass wiederholte Pausen meistens auch über längere Zeiträume ohne Folgen blieben. Wir würden dennoch klar von dieser Strategie abraten. Sieben Resistenzfälle sind sieben zuviel, zudem wurde nichts besser. Viele PatientInnen werden durch solche Konzepte nur verwirrt.

Bei längeren Therapiepausen von 7 Tagen (week-on-week-off, „WOWO") wurden eindeutig vermehrt Blips und auch virologische Versagen beobachtet (Cardiello 2005). Längere, feste Pausen sind noch ungünstiger. In einer randomisierten NIH-Studie kam es im Pausen-Arm (ein Monat Pause, zwei Monate ART) signifikant häufiger zu Therapieversagen und Resistenzen gegen NNRTIs und 3TC, weshalb die Studie abgebrochen wurde (Dybul 2003). Auch in SSITT (zwei Wochen Pause, zwei Monate ART) gab es einige Resistenzen (Yerly 2003). In einer afrikanischen Studie (dreimonatige Pausen) war sogar das AIDS-Risiko erhöht (DART 2008).

CD4-gesteuerte Pausen: Von starren Intervallen ist eine CD4-gesteuerte, individualisierte Strategie zu unterscheiden. ART wird bei guten CD4-Zellen unterbrochen, bis ein immunologischer Schwellenwert unterschritten ist und dann wieder begonnen. Viele nicht-randomisierte Studien mit unterschiedlichen Designs und Populationen kamen zu dem Ergebnis, dass dieser Ansatz sicher ist und ein erheblicher Teil der Medikamente eingespart werden kann (Maggiolo 2004, Skiest 2004, Fernandez 2005). Inzwischen gibt es einige randomisierte Studien, in denen CD4-gesteuerten Pausen mit einer kontinuierlich fortgeführten ART verglichen werden (Tabelle 11.1). Es wird deutlich, dass sich die Ergebnisse zum Teil beachtlich unterscheiden. Während TIBET, Staccato oder ACTG 5170 zu dem Resultat kamen, dass CD4-gesteuerte Pausen zumindest klinisch sicher sind, zogen zwei Studien, nämlich Trivacan und SMART, andere Schlussfolgerungen.

Tabelle 11.1: Randomisierte Studien. Kontinuierliche Therapie versus CD4-gesteuerte Pausen

Studie, Quelle	n	BL-CD4	CD4-Restart	Wesentliche Resultate im Pausen-Arm gegenüber kontinuierlicher Therapie
TIBET Ruiz 2007	201	>500 >6 Mo	<350	Mehr Beschwerden durch ARS, mehr NNRTI-Resistenzen, sonst aber klinisch sicher (kein einziger AIDS-Fall)
SMART El Sadr 2006	5472	>350	<250	Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko niedrig, aber signifikant erhöht! Siehe Tab. 11.2
Trivacan Danel 2006	326	>350	<250	Morbidität signifikant erhöht (verdoppelt), aufgrund invasiver bakterieller Infektionen
Staccato Ananworanich 2006	430	>350	<350	Klinisch sicher (etwas mehr NW im ART-Arm, im Pausen-Arm mehr Candidosen), kein Hinweis für Resistenzen
ACTG 5170 Skiest 2007	167	>350	<250	Insgesamt sicher, Risiko nur bei niedrigem CD4-Nadir erhöht
LOTTI Maggiolo 2009	329	>700	<350	Klinisch sicher: mehr Pneumonien, dafür weniger kardiovaskuläre Ereignisse, kein erhöhtes Resistenzrisiko

ARS = Akutes retrovirales Syndrom. FU = Follow-up. BL = Baseline. NW = Nebenwirkungen.

Insbesondere die Ergebnisse von SMART sorgten für Aufsehen. In dieser größten randomisierten HIV-Studie aller Zeiten waren die Schwellenwerte für die Therapiepause mindestens 350, für Wiederaufnahme 250 CD4-Zellen/µl. Die von der Pharmaindustrie unabhängige Studie war – was die Beteiligung angeht – weltweit extrem erfolgreich gewesen. 318 Zentren aus 33 Ländern hatten insgesamt 5.472 der geplanten 6.000 Personen rekrutiert. Die Baseline-Daten beider Gruppen unterschieden sich angesichts der enormen Fallzahlen erwartungsgemäß nicht.
Das Data Safety Monitoring Board kam im Januar 2006 zu dem Schluss, dass die Therapiepausen zu einem zu erhöhten Mortalitäts- und Morbiditäts-Risiko führen – im Pausenarm wurden innerhalb von 17 Monaten etwa doppelt so viele AIDS-Erkrankungen beobachtet. Dies galt sowohl für schwere OI als auch für Malignome. Zwar war das Risiko insgesamt niedrig, doch insgesamt so eindeutig erhöht, dass man den Entschluss zum Abbruch fasste. Hinzu kam die überraschende Beobachtung, dass kardiovaskuläre Ereignisse im Pausen-Arm nicht (wie gehofft) seltener, sondern sogar häufiger waren (siehe Tabelle 11.2). Auch die Lebensqualität besserte sich nicht unter Therapiepausen – sie verschlechterte sich sogar (Burman 2008). Neuere Untersuchungen zeigten, dass die klinischen und immunologischen Nachteile durch Therapiepausen bestehen bleiben, auch wenn die ART wieder aufgenommen wird (El Sadr 2008).
Es bleiben allerdings auch nach SMART einige Fragen offen. Auffällig war zum Beispiel die hohe Inzidenz klinischer Ereignisse im Vergleich mit Staccato, einer mit 430 PatientInnen auch nicht kleinen Studie. Gemessen an den in SMART beobachteten AIDS/Todesraten hätten in Staccato mindestens 17 Fälle auftreten müssen – stattdessen gab es keinen einzigen. Auch der Hinweis, wonach das Risiko eines AIDS-definierenden Malignoms während der Therapiepausen signifikant erhöht war (Silverberg 2007), relativiert sich angesichts der Tatsache, dass die Mehrheit der PatientInnen, die in SMART ein Kaposi-Sarkom oder ein Lymphom entwickelten, bereits früher an diesen AIDS-Erkrankungen gelitten hatte. Warum waren diese Personen überhaupt in die SMART-Studie aufgenommen worden?

Tabelle 11.2: Ereignisse in SMART, jeweils auf 100 Patientenjahre (El Sadr 2006)

	Therapiepausen	Kontrolle	Hazard Ratio**
Krankheitsprogression oder Tod	3,7 (120)	1,3 (47)	2,6 (1,9–3,7)*
Tod	1,5 (55)	0,8 (30)	1,8 (1,2–2,9)*
Kardiovaskuläre, renale, hepatische Ereignisse	1,8 (65)	1,1 (39)	1,7 (1,1–2,5)*
Grad IV Toxizität	5,0 (173)	4,2 (148)	1,2 (1,0–1,5)

* Signifikanter Unterschied ** in Klammern jeweils das 95 % Konfidenzintervall

Auch über die vermehrten kardiovaskulären Ereignisse während der Pausen kann nur spekuliert werden. Allerdings zeigten inzwischen einige Studien, dass inflammatorische oder koagulatorische Parameter ansteigen (Calmy 2009, Olmo 2012). Auch Cystatin C, ein Maß für die renale Dysfunktion, steigt (Mocroft 2009).
Trotzdem bleibt das Fazit: Nach SMART gibt es kein Argument für Therapiepausen. Sogar die Lebensqualität sinkt. PatientInnen sollten ermutigt werden, die ART fortzuführen. Die Auswahl ist größer geworden, um auf etwaige Nebenwirkungen reagieren zu können. Wird eine Therapiepause dennoch unbedingt gewünscht, sollte dies allerdings respektiert werden. Die Pause wird meist sowieso gemacht. Eine überwachte Pause ist besser als eine hinter dem Rücken. Unter Überwachung ist das Risiko klinischer Komplikationen eher gering.

Praktische Hinweise für Therapiepausen

- Therapiepausen besser vermeiden! Aber: Der Wunsch nach einer Pause sollte respektiert werden. Eine überwachte Pause ist besser als eine nicht überwachte.
- Zur Rückbildung von Resistenzen oder aus immunologischen Überlegungen – also unter „strategischen" Gesichtspunkten – sind Pausen nicht sinnvoll.
- Ein positiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Lipodystrophie ist nicht bewiesen, nach der SMART-Studie ist er fraglich.
- Vorher über klinische (retrovirales Syndrom, AIDS), immunologische (CD4-Abfall) und virologische (Resistenzen) Konsequenzen sprechen.
- PatientInnen müssen wissen, dass die Infektiosität steigt – auch nach langer Suppression ist die Viruslast nach 4–6 Wochen wieder auf dem alten Level.
- Vorsicht bei HBV-Koinfektion (Gefahr des Wiederaufflammens der Hepatitis)!
- CD4-Zellen (auch prozentual), Viruslast und Blutbild (Thrombozyten!) während der Pausen monatlich kontrollieren.
- Die Resistenzgefahr ist bei NNRTIs höher (besser robustere Regime wählen und NNRTIs sonst einige Tage vorher absetzen – HWZ beachten).
- Während Therapiepausen sind Resistenztests nicht sinnvoll, es wird meist der Wildtyp gemessen.
- Rechtzeitig wieder mit ART anfangen!

Literatur

Abgrall S, Ingle SM, May MT, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. AIDS 2013, 27:803-13.

Ananworanich J, Kerr SJ, Vernazza P, et al. Genital shedding of HIV after scheduled treatment interruption. Int J STD AIDS 2011, 22:61-6.

Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2003; 37:723-5.

Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. J AIDS 2009, 52:531-7.

Burman W, Grund B, Neuhaus J, et al. Episodic antiretroviral therapy increases HIV transmission risk compared with continuous therapy: results of a randomized controlled trial. J AIDS 2008, 49:142-50.

Burman WJ, Grund B, Roediger MP, et al. The impact of episodic CD4 cell count-guided antiretroviral therapy on quality of life. J AIDS 2008;47:185-93.

Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. AIDS 2009, 23:929-39.

Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2005, 40:594-600.

Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. Nature 1999, 401:874-5.

Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. Nat Med 2000, 6:757-761.

Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, McLaughlin KA, Morse GD. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. HIV Clin Trials 2007;8:19-23. Abstract MOPEB063, 5th IAS 2009, Cape Town.

Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. NEJM 2002, 346:811-20.

Danel C, Moh R, Minga A, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. Lancet 2006; 367: 1981-9.

DART. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts <200 cells/microl. AIDS 2008;22:237-47.

Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. PNAS 1999, 96:15109-14.

De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. AIDS 1997, 11:F79-84

de Truchis P, Assoumou L, Landman R, et al. Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial. J Antimicrob Chemother. 2017 Nov 25.

Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001, 344: 472-80.

Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. AIDS 2001, 15: 2189-91.

Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. AIDS 1999, 13: F123-7.

Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. AIDS 2010, 24:857-65.

Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? J AIDS 2000, 25: 398-402.

Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous HAART for the treatment of chronic infection with HIV: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. J Infect Dis 2003, 188:388-96.

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006; 355: 2283-96.

Fagard C, Bandelier CY, Ananworanich J, et al. Biphasic decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. AIDS 2005, 19:439-41.

Fernandez Guerrero ML, Rivas P, et al. Long-term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005, 41:390-4.

Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? Clin Infect Dis 2009, 48:1310-7.

Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. AIDS 1999, 13: F79-86

Giron LB, Abdel-Mohsen M. Viral and Host Biomarkers of HIV Remission Post Treatment Interruption. Curr HIV/AIDS Rep 2022, 19:217-233.

Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. AIDS 2000, 14: 1935-42.

Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. AIDS 2000, 14: 1357-63.

Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. Nat Med 2000, 6:736-737.

Holodniy M, Brown ST, Cameron DW, et al. Results of Antiretroviral Treatment Interruption and Intensification in Advanced Multi-Drug Resistant HIV Infection from the OPTIMA Trial. PLoS One 2011, 6:e14764.

Hurst J, Hoffmann M, Pace M, et al. Immunological biomarkers predict HIV-1 viral rebound after treatment interruption. Nat Commun 2015 Oct 9;6:8495.

Julg B, Dee L, Ananworanich J, et al. Recommendations for analytical antiretroviral treatment interruptions in HIV research trials-report of a consensus meeting. Lancet HIV 2019, 6:e259-e268.

Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). AIDS 2004, 18:217-26.

Kim MJ, Leclercq P, Lanoy E, et al. A 6-month interruption of antiretroviral therapy improves adipose tissue function in HIV-infected patients: the ANRS EP29 Lipostop Study. Antivir Ther 2007;12:1273-83.

Lampe FC, Duprez DA, Kuller LH, et al. Changes in lipids and lipoprotein particle concentrations after interruption of antiretroviral therapy. J AIDS 2010, 54:275-84.

Landman R, de Truchis P, Assoumou L, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. Lancet HIV 2022, 9:e79-e90.

Landman R, de Truchis P, Assoumou L, et al. ANRS 170 QUATUOR 4/7 days maintenance strategy in antiretroviral treated adults with HIV-1 infection: an open randomised parallel non-inferiority phase III trial. Abstract WEAB0406LB, IAS 2019, Mexico.

Lawrence J, Hullsiek KH, Thackeray LM, et al. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. J AIDS 2006; 43: 169-78.

Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. NEJM 2003; 349: 837-46.

Lisziewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. NEJM 1999, 340:1683-4.

Maggiolo F, Airoldi M, Callegaro A, et al. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART. AIDS AIDS 2009, 23:799-807.2008 Dec 24.

Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. AIDS 2004, 18:439-46.

Martinez E, Visnegarwala F, Grund B, et al. The effects of intermittent, CD4-guided antiretroviral therapy on body composition and metabolic parameters. AIDS 2010, 24:353-63.

Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. AIDS 2002, 16:895-9.

Marzel A, Shilaih M, Yang WL, et al. HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2016, 62:115-22.

Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. AIDS 2000, 14: 2857-67

Mocroft A, Wyatt C, Szczech L, et al. Interruption of antiretroviral therapy is associated with increased plasma cystatin C. AIDS 2009, 23:71-82.

Negredo E, Rodriguez-Santiago B, Puig J, et al. Effect of prolonged interruption of ART on mitochondrial toxicity. Abstract 758, 13th CROI 2006, Denver.

Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. AIDS 1999, 13: 677-83.

Olmo M, Saumoy M, Alonso-Villaverde C, et al. Impact of antiretroviral therapy interruption on plasma biomarkers of cardiovascular risk and lipids: 144-week final data from the STOPAR study. HIV Med 2012, 13:488-98.

Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. PNAS 2002, 99:13747-52.

Piketty C, Weiss L, Assoumou L, et al. A high HIV DNA level in PBMCs at antiretroviral treatment interruption predicts a shorter time to treatment resumption, independently of the CD4 nadir. J Med Virol 2010, 82:1819-28.

Ruiz L, Paredes R, Gomez G, et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. AIDS 2007; 21: 169-78.

Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. AIDS 2002, 16:2342-2344.

Sellier P, Clevenbergh P, Mazeron MC, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV-infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. Scand J Infect Dis 2004, 36:533-5.

Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. AIDS 2007;21:1957-63.

Skiest DJ, Morrow P, Allen B, et al. It is safe to stop antiretroviral therapy in patients with preantiretroviral CD4 cell counts >250 cells/microL. J AIDS 2004, 37:1351-7.

Skiest DJ, Su Z, Havlir DV, et al. Interruption of antiretroviral treatment in HIV-infected patients with preserved immune function is associated with a low rate of clinical progression: a prospective study by AIDS Clinical Trials Group 5170. J Infect Dis 2007;195:1426-36.

Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. AIDS 2002, 16: 747-55.

Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. J Infect Dis 2002, 186:851-4.

Walter H, Low P, Harrer T, et al. No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-Infected Individual. J AIDS 2002, 31:137-46.

Wolf E, Hoffmann C, Procaccianti M, et al. Long-term consequences of treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. Eur J Med Res 2005, 10:56-62.

Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. Antivir Ther 2003, 8:411-5.

5.12. Monitoring der ART

CHRISTIAN HOFFMANN, CHRISTIAN NOAH

Welche Laborparameter sollten routinemäßig kontrolliert werden? Welche Werte sind dabei zu erwarten? Im Folgenden werden Viruslast, CD4-Zellen, Routinechecks und Plasmaspiegel besprochen. Resistenz- und Tropismustests werden im Kapitel *Resistenzen und Tropismus* thematisiert. Empfehlungen zur Erstvorstellung, bei der umfangreiche Untersuchungen sinnvoll sind, finden sich im Kapitel *Checkliste: HIV-Erstdiagnose*.

Viruslast

Die Viruslast gibt die Viruskonzentration pro Milliliter im Blut an. Neben der CD4-Zellzahl ist sie wichtigster Surrogatmarker der HIV-Infektion (Hughes 1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001, Phillips 2004). Die Viruslast liefert Hinweise dafür, wie hoch das Risiko einer Krankheitsprogression ist und wie dringlich eine antiretrovirale Therapie ist. Vor allem aber ist sie der entscheidende Wert für die Frage, ob eine Therapie erfolgreich ist. Gemessen wird die Menge der HIV-RNA (Erbsubstanz des Virus), die direkt mit der Anzahl der Viren korreliert. Sie wird in Viruskopien/ml (andere Bezeichnung: Genomäquivalente) angegeben und ist entweder eine natürliche, ganze oder eine logarithmische Zahl. Von einer Veränderung um eine oder mehrere „Logstufen" ist die Rede, wenn die Viruslast um eine oder mehrere Zehnerpotenzen ansteigt oder absinkt. Ein Absinken von 100.000 (5,0 log) auf 100 (2,0 log) Kopien/ml entspricht also einem Abfall von drei Logstufen. Veränderungen von weniger als 0,5 Logstufen gelten als nicht signifikant. Dies bedeutet, dass ein Rückgang von zum Beispiel 4,3 auf 3,9 log/ml (entspricht ca. 20.000 auf 8.000 Viruskopien/ml) keinen relevanten Abfall der Viruslast anzeigt. Viele Labore geben beide Werte an, also die ganze Zahl und den Logarithmus. Anders als bei HCV- bzw. HBV hat sich die standardisierte Angabe der Viruslast in Internationalen Einheiten/ml (International units/ml) bisher nicht durchgesetzt.

Bewertung

Je höher die Viruslast, desto größer ist das Risiko, dass die CD4-Zellen abfallen und es zu einer Krankheitsprogression bzw. zu AIDS-Erkrankungen kommt (Mellors 1997, Lyles 2000, Phillips 2004). Eine Viruslast von über 100.000 Kopien/ml (gelegentlich auch schon ab über 50.000 Kopien/ml) bzw. 5,0 log wird als hoch eingestuft. Eine Viruslast von unter 10.000 Kopien/ml (gelegentlich auch unter 5.000 Kopien/ml) gilt dagegen als niedrig. Die Grenzen sind dabei jedoch fließend. Sie können nur grobe Richtwerte liefern. Individuell kann sich die Höhe der Plasmavirämie sehr unterschiedlich auf den Immunstatus auswirken. Es gibt PatientInnen, bei denen die CD4-Zellen auch trotz hoher Viruslast relativ lange stabil bleiben, während bei anderen trotz vermeintlich eher niedriger Viruslast ein schneller Abfall zu beobachten ist. Sogar bei sogenannten Elite Controllers, jenen Personen, deren Viruslast auch ohne ART außerordentlich niedrig ist, wird oft ein Abfall der CD4-Zellen beobachtet (Stellbrink 2008). Wahrscheinlich ist die Viruslast bei Frauen etwas niedriger als bei Männern. In einer Metaanalyse lag der Unterschied bei 41 % bzw. 0,23 log (95 % Konfidenzintervall 0,16–0,31 log) (Napravnik 2002). Die Ursache und die klinische Relevanz dieses Phänomens sind unklar.

Die Methoden

Die Messung der Viruslast erfolgt mit Hilfe sogenannter Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAT) wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) und ähnlichen Verfahren. Dabei wird die virale RNA nach Extraktion der Blutprobe in mehreren enzymati-

schen Schritten zunächst in DNA umgeschrieben und dann vervielfältigt. Die Detektion und Quantifizierung erfolgen mit Hilfe Fluoreszenz-markierter DNA-Fragmente. Eine Übersicht der am häufigsten verwendeten kommerziellen Testsysteme ist in Tabelle 11.1 zu finden. Die Methoden unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Nachweisgrenzen als auch hinsichtlich des linearen Bereichs, innerhalb dessen eine Messung zuverlässig bzw. reproduzierbar ist. Die früher verbreitete Branched-DNA (b-DNA)-Methode ist nicht mehr verfügbar. Der Markt der Testsysteme war in den letzten Jahren sehr dynamisch. Neue Testsysteme und Geräteplattformen sind verfügbar geworden, vorhandene wurden weiterentwickelt. Neben den etablierten Firmen haben sich auch neue Hersteller wie Qiagen, Hologic oder Cepheid auf dem Markt durchgesetzt.
Ein echter Fortschritt, der die Sicherheit der Diagnostik deutlich erhöht, ist die sogenannte „Dual-Target-Detektion". Dabei wird nicht – wie bisher – ein Abschnitt der viralen RNA, sondern gleich zwei Abschnitte vervielfältigt. Versagt die Vervielfältigung in einem Abschnitt infolge der hohen Variabilität des HIV-Genoms (das Ergebnis wäre falsch negativ), greift die Vervielfältigung im anderen.
Aktuelle Weiterentwicklungen betreffen auch eine Reduktion der Nachweisgrenze, die beim sensitivsten Test derzeit bei 20 Kopien/ml liegt. Die klinische Relevanz einer Viruslast unterhalb von 50 Kopien/ml ist mangels validierter Daten jedoch fraglich. Eine höhere Sensitivität kann zu Verunsicherung bzw. zu häufigeren Kontrollen führen. Grundsätzlich ist die Intra-Assay-Varianz der Testsysteme gut, allerdings sollten die messbedingten Schwankungen gerade in niedrig virämischen Bereichen berücksichtigt werden (siehe oben). Das Gleiche gilt für einen Anstieg. Änderungen um fast das Dreifache sind meist nicht relevant! Auf diesen Umstand sollten die PatientInnen, die mit solchen Zahlen häufig unnötig verängstigt oder euphorisiert werden, hingewiesen werden.
Die Ergebnisse der verschiedenen Messmethoden können erheblich divergieren. Es ist daher ungünstig, wenn die Methode gewechselt wird. Außerdem werden bestimmte Subtypen unterschiedlich gut detektiert (Alvarez 2015, Ndiaye 2015). Vor allem bei Personen aus Afrika und Asien mit Non-B-Subtypen sollte man wachsam sein, wenn eine Viruslast bei Erstbestimmung unverhältnismäßig niedrig erscheint. Hier kann dann ausnahmsweise der Wechsel der Methode sinnvoll sein. Allerdings sind neuere Versionen durch verbesserte Primer meist in der Lage, auch ungewöhnliche HIV-Subtypen sensitiv zu messen. Zu beachten ist auch, dass alle Messmethoden einen linearen Bereich haben, außerhalb dessen eine genaue Zahlenangabe nicht möglich ist. Es gilt die Regel: eine Methode, ein Labor! Das Labor sollte außerdem Erfahrung haben bzw. eine ausreichend große Zahl von Messungen machen.
Das Plasma für die Viruslastbestimmung sollte innerhalb eines Tages nach der Blutabnahme vom Vollblut getrennt werden. Die Proben sollten also zügig ins Labor gelangen. Alternativ kann das Vollblut auch vor Ort zentrifugiert, eingefroren und schließlich gekühlt transportiert werden. Andernfalls können zu hohe Werte gemessen werden (Portman 2012). Die Viruslastbestimmung ist kontaminationsanfällig:

Tabelle 12.1: Die wichtigsten Testsysteme zur Viruslastbestimmung im Vergleich

Hersteller	Test	Technologie	Nachweisgrenze (Kopien/ml)	Linearer Messbereich (Kopien/ml)
Roche Diagnostics	cobas HIV-1	RT-PCR	14	20–10.000.000
Abbott Molecular	RealTime HIV-1	RT-PCR	40	40–10.000.000
Hologic	Aptima HIV-1 Quant Dx	TMA	12	30–1.000.000
Cepheid	Xpert HIV-1 Viral Load	RT-PCR	18	40–10.000.000

Wenn im Labor weitere Untersuchungen wie z.B. die Bestimmung der CD4-Zellzahl durchgeführt werden, ist es empfehlenswert, für die Analyse der Viruslast grundsätzlich ein separates EDTA-Blutröhrchen einzuschicken. Im Zweifel sollte das kooperierende Labor kontaktiert werden.

Einflussfaktoren

Neben den methodisch bedingten Schwankungen kann eine ganze Reihe von Faktoren die Höhe der Viruslast zusätzlich beeinflussen. Hierzu zählen Impfungen und interkurrente Infekte. Während manifester opportunistischer Infektionen ist die Viruslast oft besonders hoch. In einer Studie zeigte sich bei aktiver Tuberkulose eine Erhöhung um das 5- bis 160-fache (Goletti 1996). Auch während einer Lues kann die Viruslast zumindest bei Unbehandelten deutlich ansteigen, um nach erfolgreicher Lues-Therapie wieder zu sinken (Buchacz 2004, Palacios 2007). In einer großen retrospektiven Analyse waren in 26 % interkurrierende Infekte die Ursache für transiente Virämien (Easterbrook 2002). In diesen Situationen ist die Höhe der Viruslast somit nur eingeschränkt verwertbar. Nach Impfungen gegen Influenza (O'Brien 1995) oder Pneumokokken (Farber 1996), aber auch bei anderen Vakzinen kann die Viruslast ebenfalls vorübergehend erhöht sein (Kolber 2002). Da der Peak eine bis drei Wochen nach der Impfung liegt, sollten Routine-Viruslastmessungen bis zu vier Wochen nach einer Impfung vermieden werden.
Zu beachten ist, dass nicht jeder Anstieg ein virologisches Therapieversagen anzeigen muss. Vorübergehende, leichte Anstiege der Viruslast („Blips") haben meist keine Bedeutung (siehe Kapitel *Therapieziele*). Nicht zuletzt sollte man immer auch an eine mögliche Verwechslung der Proben denken. Nicht plausible Werte sollten zuerst mit dem Labor besprochen werden und anschließend, wenn dort keine Ursache sichtbar wird, kontrolliert werden – wo Menschen arbeiten, passieren Fehler. Sollten Zweifel am Ergebnis einer Viruslastbestimmung aufkommen, sollte jedes Labor auf Anfrage in der Lage und bereit sein, die Untersuchung zu wiederholen oder einen Teil der Probe an ein kooperierendes Labor zu senden, welches ein anderes Testsystem verwendet.

Viruskinetik unter ART

Die Einführung der Viruslastbestimmung 1996-1997 hat die HIV-Therapie grundlegend verändert. Seit den bahnbrechenden Arbeiten der Arbeitsgruppe um David Ho weiß man um die hohe Dynamik der HIV-Infektion (Ho 1995, Perelson 1996). Wie dynamisch der Prozess aus Virusproduktion und Elimination ist, lässt sich an der Viruslast unter antiretroviraler Therapie erkennen. Die Konzentration von HIV-1 im Plasma ist nach zwei Wochen meist schon um 99 % reduziert (Perelson 1997). In einer großen Kohorte lagen 84 % nach vier Wochen bereits unter 1.000 Kopien/ml. Der Abfall folgt einer biphasischen Kinetik. In der ersten Phase in den ersten drei bis sechs Wochen ist ein rascher Abfall zu beobachten, anschließend sinkt die Viruslast nur noch allmählich (Wu 1999). Je höher die Viruslast zum Therapiebeginn, desto länger dauert es, bis sie unter der Nachweisgrenze ist. In einer Studie lag die Spannbreite zwischen 15 Tagen bei einer Baseline-Viruslast von 1.000 gegenüber 113 Tagen bei 1 Million Viruskopien/ml (Rizzardi 2000). Typische Abfallkurven der Viruslast bei Personen ohne und mit Resistenzen finden sich im ART-Kapitel *Therapieziele*.
Viele Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob sich ein dauerhafter Therapieerfolg schon früh abzeichnet (Thiebaut 2000, Demeter 2001, Kitchen 2001, Lepri 2001). In einer Studie an 124 Personen war ein Abfall um weniger als 0,72 Logstufen nach einer Woche in mehr als 99 % der Fälle prädiktiv für ein virologisches Therapieversagen (Polis 2001). Auch in einer anderen prospektiven Studie ließ sich das virologische Ansprechen nach 48 Wochen schon nach 7 Tagen voraussagen (Haubrich

2011). Praktische Relevanz haben diese Beobachtungen indes eher wenig. Aus unserer Sicht macht es keinen Sinn, die Viruslast schon nach einer oder zwei Wochen zu messen. Nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien sollte die Viruslast in den ersten Monaten nach Therapiebeginn im Abstand von vier Wochen gemessen werden, bis sie unter die Nachweisgrenze von 20–50 Kopien/ml gesunken ist. Anschließend reicht eine Messung alle drei bis vier Monate. Eventuell sind auch noch längere Intervalle möglich (Chaiwarith 2010). Bei Wiederanstieg bzw. nach Therapieumstellung sind natürlich auch kurzfristige Kontrollen notwendig. Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Viruslast mindestens um den Faktor 100 zurückgehen und nach 3–4 Monaten (bei hoher Ausgangsviruslast nach 6 Monaten) unter die Nachweisgrenze sinken.
Die Viruslast kann auch in anderen Körperflüssigkeiten als Blut oder Plasma (zum Beispiel Liquor, Vaginal- oder Spermaflüssigkeit) gemessen werden. Allerdings wurden die verfügbaren Testsysteme für solche Materialien von keinem Hersteller validiert, d.h. die Testsysteme sind dafür nicht zugelassen.

Praktischer Umgang mit der Viruslast (s. auch Therapieziele)

- Möglichst bei einer Messmethode bleiben
- Möglichst bei einem erfahrenen Labor bleiben, keine „in-house-Assays"
- Methodisch bedingte Messschwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen und den PatientInnen erklären!
- Unter einer Primärtherapie oder einer umgestellten Therapie die Viruslast zunächst alle 4 Wochen messen, bis die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt
- Viruslast dann seltener messen – unter stabiler ART reichen alle 3 Monate
- Ohne ART genügen ebenfalls meistens Messungen alle drei Monate
- Nicht kurz nach Impfungen oder bei interkurrenten Infekten messen
- Nicht plausible Werte nach 2–4 Wochen kontrollieren, an die Subtypen-Unterschiede denken (hier kann ein Wechsel der Methode sinnvoll sein)

CD4-Zellen

CD4-Zellen sind T-Lymphozyten, die den Oberflächenrezeptor CD4 besitzen (siehe Grundlagen). Diese Lymphozyten-Subpopulation wird auch als „Helfer-Zellen" oder als T-Helfer-Zellen bezeichnet. Die Messung der CD4-Zellen ist neben der Viruslast der wichtigste Surrogatmarker in der HIV-Medizin. Sie erlaubt sehr zuverlässig eine Einschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken. Als grobe Richtwerte gelten zwei Werte: Oberhalb von 400–500 CD4-Zellen/µl sind schwere AIDS-Erkrankungen selten. Unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl steigt mit zunehmender Dauer der Immunsuppression das Risiko für AIDS-Erkrankungen deutlich an. Die meisten AIDS-Erkrankungen treten allerdings erst unter 100 CD4-Zellen/µl auf. In Folge der START-Studie hat sich allerdings die Empfehlung durchgesetzt, dass heutzutage alle Menschen mit eine ART erhalten sollten, und zwar unabhängig von der CD4-Zellzahl. Eine gewisse Bedeutung für die Indikation bleibt jedoch bestehen: unter 500 CD4-Zellen/µl ist die Indikation „dringlich". Bei der Bestimmung der CD4-Zellen (meist mittels Durchflusszytometrie) ist einiges zu beachten. So sollte das Blut relativ frisch abgenommen und nicht älter als 18 Stunden sein. Je nach Labor liegen die Untergrenzen der Normalwerte zwischen 400 und 500 Zellen/µl. Wie bei der Viruslast gilt auch bei den CD4-Zellen: Man sollte immer bei einem Labor bleiben. Je höher die Werte, desto größer sind die Schwankungen. Abweichungen von 50–100 CD4-Zellen/µl sind möglich. In einer Studie lagen die 95 % Konfidenzintervalle bei einem echten Wert von 500/µl zwischen 297 und 841/µl. Bei 200 CD4-Zellen/µl lag das 95 % Konfidenzintervall zwischen 118 und 337/µl (Hoover 1993).

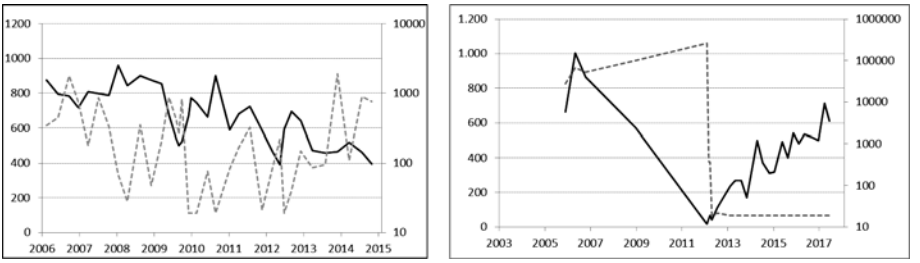


Abbildung 12.1: Unbehandelte Patienten: Abfall der absoluten CD4-Zellen/µl (gestrichelt: Viruslast Kopien/ml, Sekundärachse rechts). Links ein Patient mit einem Verlauf über fast zehn Jahre, man beachte die erheblichen Schwankungen. Rechts ein Patient, bei dem innerhalb von vier Jahren (während der keine Kontrollen erfolgten) ein massiver Abfall von 1000 CD4-Zellen auf unter 50 auftrat. Der Patient entwickelte AIDS (PCP, Kaposi-Sarkom), was bei regelmäßigen Kontrollen und rechtzeitigem ART-Beginn hätte verhindert werden können. Seit dem Beginn 2012 Immunrekonstitution, Virussuppression.

Die Messung der CD4-Zellen sollten bei unplausiblen Werten wiederholt werden. Sofern die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, braucht man sich auch von größeren Abfällen der CD4-Zellen nicht irritieren zu lassen. Hier bietet sich meist auch ein Blick auf die relativen Werte (CD4-Prozente) sowie die CD4/CD8-Ratio (Verhältnis von CD4-Zellen zu CD8-Zellen) an, die meist robuster bzw. weniger störanfällig sind. Als grober Anhaltspunkt kann gelten: Bei über 500 CD4-Zellen/µl sind relative Werte über 29 % zu erwarten, bei unter 200 CD4-Zellen/µl unter 14 %. Auch die Normalwerte für relative Werte und die Ratio sind je nach Labor unterschiedlich definiert. Wenn erhebliche Diskrepanzen zwischen absoluten und relativen CD4-Zellen bestehen, sollte man mit Therapieentscheidungen vorsichtig sein – lieber einmal mehr kontrollieren! Auch sollte das übrige Differentialblutbild genau analysiert werden: Liegt eine Leukopenie oder eine Leukozytose vor?

BehandlerInnen vergessen heute oft, dass die Mitteilung der CD4-Zellen für viele Menschen mit HIV noch immer von existentieller Bedeutung ist. Das Gespräch über die Werte wird von vielen als sehr belastend („schlimmer als Zeugnisse“) empfunden. Die unreflektierte Mitteilung vermeintlich schlechter Werte kann zu einer reaktiven Depression führen. Es ist daher sehr wichtig, über die physiologischen und methodenbedingten Schwankungen zu informieren. Ein Abfall von 1.200 auf 900 Zellen/µl ist meist ohne Bedeutung! Für viele PatientInnen ist die unkommentierte Mitteilung solcher Werte dagegen eine Katastrophe. Auch bei „Ausreißern“ nach oben sollte auf die Euphoriebremse getreten werden. Man spart so langfristig nicht nur Zeit bzw. Diskussionen – den Betroffenen erspart es ein Wechselbad der Gefühle. Die Mitteilung von Werten durch nichtärztliches Personal (ohne fundierte HIV-Kenntnisse) halten wir grundsätzlich für problematisch.

Sind erst einmal Normwerte und eine ausreichende Virussuppression erreicht, reichen auch halbjährliche Bestimmungen aus. Die Wahrscheinlichkeit, dass die CD4-Zellen wieder auf Bereiche unter 350/µl sinken, ist dann gering (Phillips 2003). Der relevante Grenzwert von 200/µl wird nur sehr selten unterschritten. Bei Personen, die einmal 300 CD4-Zellen/µl erreicht haben und fortan ihre Viruslast unter 200 Kopien/ml supprimieren, ist dies über einen Zeitraum von vier Jahren in weniger als 1 % der Fall (Gale 2013). In den USA wird daher die Messung bei stabil eingestellten Personen nicht mehr uneingeschränkt empfohlen (Whitlock 2013). Die PatientInnen, die dennoch eine häufigere Kontrolle des Immunstatus wünschen, kann man meist mit dem Hinweis beruhigen, dass mit den CD4-Zellen kaum etwas Schlechtes passieren kann, solange HIV supprimiert bleibt.

Einflussfaktoren

Neben den laborbedingten Schwankungen gibt es eine Reihe weiterer Einflussfaktoren. Dazu zählen interkurrente Infekte, Leukopenien unterschiedlicher Genese und Steroide bzw. jegliche immunsuppressive Therapie. Während opportunistischer Infektionen, aber auch während einer Lues sind die CD4-Zellen erniedrigt (Kofoed 2006, Palacios 2007). Auch extreme Anstrengungen (Marathon-Lauf), chirurgische Eingriffe oder Schwangerschaft führen vorübergehend zu niedrigeren Werten. Sogar die Tageszeit kann eine Rolle spielen: mittags sind die CD4-Zellen niedrig, abends gegen 20 Uhr am höchsten (Malone 1990). Psychischer Stress spielt, wie von vielen Menschen oft angenommen, dagegen allenfalls eine geringe Rolle.

Kinetik der CD4-Zellen

Unbehandelt fallen die CD4-Zellen meist relativ kontinuierlich ab. Allerdings gibt es auch diskontinuierliche Verläufe, in denen des nach einer relativ stabilen Periode zu einem raschen Abfall kommt. Der COHERE-Datenbank mit 34.384 therapienaiven PatientInnen zufolge liegt der durchschnittliche jährliche CD4-Zell-Abfall bei 78 Zellen/µl (95 % Konfidenzintervall 76–80). Er ist eng assoziiert mit der Höhe der Viruslast. Pro Logstufe höherer Viruslast kommen 38 CD4-Zellen/µl pro Jahr hinzu (COHERE 2014). Keine Assoziation besteht, obwohl es immer wieder vermutet wurde, mit Geschlecht, ethnischer Herkunft oder einem aktiven Drogenabusus.

Der Anstieg der CD4-Zellen unter ART verläuft dagegen oft biphasisch (Renaud 1999, Le Moing 2002): nach einem raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten ist der CD4-Zellgewinn anschließend geringer. In einer Untersuchung an fast 1.000 PatientInnen stiegen die CD4-Zellen während der ersten 3 Monate monatlich um

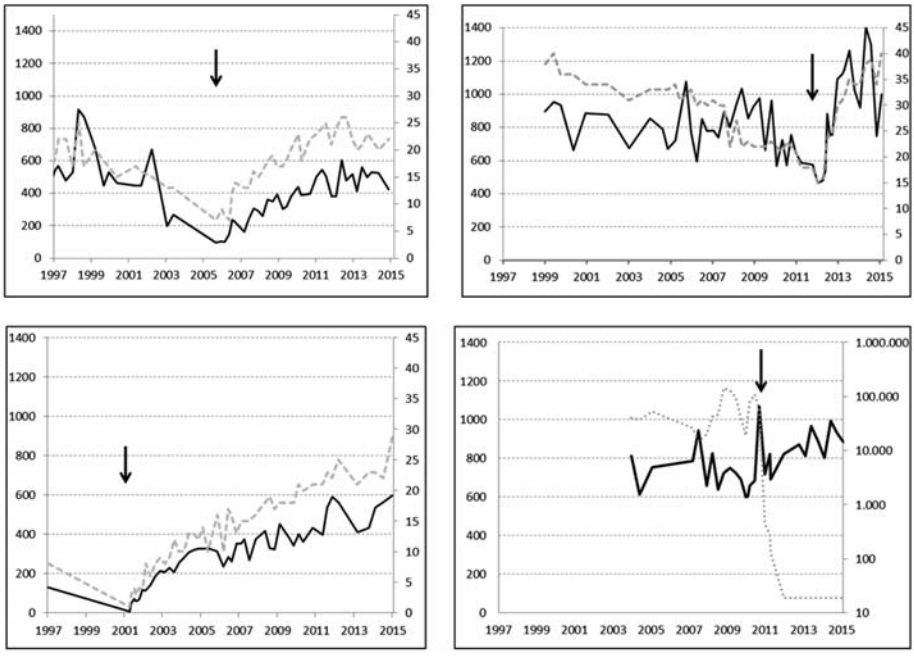


Abbildung 12.2: Anstieg der absoluten (schwarz) und relativen (gestrichelt) CD4-Zellen bei vier behandelten PatientInnen. Die Pfeile markieren den ART-Beginn. Zum Teil ganz erhebliche Schwankungen, die teilweise 200 CD4-Zellen und mehr umfassen. PatientInnen und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass ein einzelner Wert nur wenig aussagt. Rechts unten: Patient, der bei konstant hohen CD4-Zellen ein Kaposi-Sarkom entwickelte (in grau hier die Viruslast)

21/µl. In den folgenden 21 Monaten waren es nur noch 5,5 CD4-Zellen/µl pro Monat (Le Moing 2002). Der anfänglich rasche Anstieg der CD4-Zellen wird möglicherweise durch eine Umverteilung verursacht. Ihm schließt sich eine Neuproduktion naiver T-Zellen an (Pakker 1998). Eventuell spielt anfangs auch eine verminderte Apoptose eine Rolle (Roger 2002).

Ob sich das Immunsystem auch nach langer Zeit der Viruslastsuppression kontinuierlich weiter restauriert oder ob möglicherweise nach drei oder vier Jahren ein Plateau erreicht wird, über das hinaus es keinen weiteren Anstieg gibt, wird kontrovers diskutiert (Smith 2004, Viard 2004). Viele Faktoren beeinflussen das Ausmaß der Immunrekonstitution. Wichtig ist der Grad der Virussuppression – je niedriger die Viruslast, desto besser ist der Effekt (Le Moing 2002). Auch ist der absolute Anstieg umso höher, je höher die CD4-Zellen zu ART-Beginn sind (Kaufmann 2000). Auch die bei Therapiebeginn noch vorhandenen naiven T-Zellen bestimmen die langfristige Immunrekonstitution mit (Notermans 1999).

Wichtig ist außerdem das Lebensalter (Grabar 2004). Je größer der Thymus und je aktiver die Thymopoese, desto deutlicher ist der Anstieg (Kolte 2002) – aufgrund der häufig im Alter beobachteten Thymusdegeneration steigen die CD4-Zellen bei älteren Menschen nicht so wie bei jüngeren (Viard 2001). Allerdings haben wir auch schon 20jährige mit einer sehr schlechten CD4-Zell-Restauration gesehen – und umgekehrt 60jährige mit sehr guten Anstiegen. Die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ist individuell sehr unterschiedlich, und bis heute gibt es keine Methode, diese Kapazität verlässlich vorherzusagen. Früher gab es antiretrovirale Therapien wie zum Beispiel DDI+Tenofovir, bei denen die Immunrekonstitution weniger gut war als bei anderen. Ob sich die heutigen antiretroviralen Substanzen unterscheiden, ist nicht eindeutig gezeigt worden. Auch immunsuppressive Begleitmedikationen müssen beachtet werden, sie können die Immunrekonstitution beeinträchtigen.

Weitere typische Verläufe von CD4-Zellen finden sich im Kapitel *Therapieprinzipien*. Über die CD4-Zellen hinaus gibt es Untersuchungen, mit denen die qualitative Kapazität des Immunsystems gegenüber spezifischen Antigenen getestet wird (Telenti 2002). Diese Methoden sind jedoch in der Routine-Diagnostik nicht notwendig, ihr Nutzen fraglich. Sie könnten eines Tages helfen, jene (wenigen) Menschen zu identifizieren, die bei vermeintlich guten CD4-Zellen gefährdet sind, an opportunistischen Infektionen zu erkranken. Im Folgenden noch zwei Beispiele für Langzeitbehandlungen aus der Praxis, hier mit Immunstatus und Viruslast.

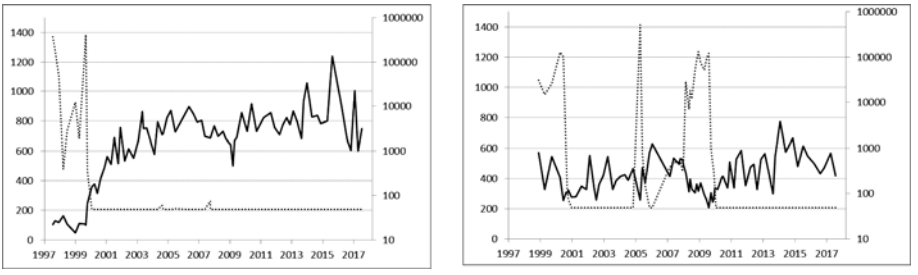


Abbildung 12.3: Verlauf von Viruslast (gestrichelt, rechte Achse, logarithmisch) und der absoluten (schwarz) CD4-Zellen unter langjähriger ART. Links zunächst erhebliche Adhärenzprobleme, dann nach dem Auftreten von zwei AIDS 1999 (TBC, NHL) konsequente Einnahme mit rascher und guter Immunrekonstitution, Plateau in den letzten 10 Jahren. Man muss sich hier die Frage stellen, inwieweit die CD4-Zellen noch gemessen werden müssen. Rechts ein älterer Patient (>60 Jahre) mit zwei Therapiepausen und jeweils nur moderater Immunrekonstitution.

Praktische Hinweise zum Umgang mit CD4-Zellen

- Wie bei der Viruslast gilt: bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben.
- Je höher die Werte, desto größer die Schwankungen (viele Einflussfaktoren) – immer die relativen Werte und CD4/CD8-Ratio mit Vorbefunden vergleichen!
- Sich selbst (und die PatientInnen) nicht durch vermeintliche Abfälle verrückt machen lassen – bei suffizienter Virussuppression kann der Abfall nicht HIV-bedingt sein! Nur sehr unplausible Werte sollten wiederholt werden.
- Wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze ist, reichen dreimonatliche Bestimmungen der CD4-Zellen.
- Bei guter Virussuppression und normalen CD4-Zellen kann man die CD4-Zellen (nicht die Viruslast!) wahrscheinlich auch seltener kontrollieren. Ihr Wert als Surrogatmarker ist bei stabil eingestellten Personen fraglich
- Bei Unbehandelten bleiben sie der wichtigste Surrogatmarker!
- CD4-Werte und Viruslast sollten ärztlich besprochen werden. Die PatientInnen mit den Werten nicht alleine lassen.

Routine-Checks – was sonst kontrollieren?

Neben CD4-Zellen und Viruslast sind noch weitere Werte zu kontrollieren. Die folgenden Empfehlungen gelten für klinisch beschwerdefreie Personen mit Normwerten im Routine-Labor, der entweder unter einer seit mehreren Monaten stabilen Therapie steht oder keine ART einnimmt. Wenn eine Therapie begonnen bzw. umgestellt wird oder Beschwerden bestehen, sind selbstverständlich häufigere und, je nach Problem, weitere Untersuchungen erforderlich. Bei Normwerten im Routinelabor können im weiteren Verlauf die Intervalle möglicherweise auch noch deutlich länger gefasst werden. Nach den ersten Monaten ART ist die Wahrscheinlichkeit neuer Laboranormalitäten sehr niedrig (Taiwo 2012).

Eine körperliche Untersuchung sollte regelmäßig stattfinden. Nicht selten fallen erst anlässlich solcher Untersuchungen wichtige Befunde wie zum Beispiel Kaposi-Läsionen, Condylome oder Mykosen (Soor!) auf. Je niedriger die CD4-Zellen liegen, desto häufiger sollten die Betroffenen körperlich untersucht werden.

Bei Personen mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl empfehlen wir vierteljährlich Funduskopien zum Ausschluss einer CMV-Retinitis. Wünschenswert ist die Zusammenarbeit mit erfahrenen Ophtalmologen. Je besser die CD4-Zellen, desto seltener sind Funduskopien notwendig, bei normalen CD4-Zellen kann unserer Meinung nach darauf verzichtet werden. Empfohlen werden dagegen – CD4-Zell-unabhängig – regelmäßige gynäkologische Untersuchungen mit PAP-Abstrichen. Auch rektale Untersuchungen (inklusive Proktoskopien) werden von vielen ExpertInnen empfohlen, um Präkanzerosen und Analkarzinome rechtzeitig zu entdecken. Solche Empfehlungen werden allerdings sehr unterschiedlich umgesetzt.

Tabelle 12.2: Jährliches Minimalprogramm bei stabilen Werten und Beschwerdefreiheit

	Unter ART, pro Jahr	Ohne ART, pro Jahr
Blutbild, LDH, GPT, Krea, Bili, Lipase, γGT, Glukose	4 x	2–4 x
Viruslast	4 x	2–4 x
CD4-Zellen	2–4 x	4 x
Lipide	1–2 x	1 x
Körperliche Untersuchung, Urinstatus	2 x	1–2 x
Gynäkologische Untersuchung	1 x	1 x
Funduskopie bei CD4-Zellen <200/µl	1–2 x	4 x

Aus unserer Sicht (die vermutlich einigen Vorsorge-Befürwortern zuwiderläuft), sind routinemäßige Röntgenbilder, Sonografien (Ausnahme: Personen mit chronischen Hepatitiden und fortgeschrittener Fibrose, da hier ein hepatozelluläres Karzinom nicht selten ist!), Serologien oder Laktatmessungen ohne besonderen Anlass nicht erforderlich. Gerade bei noch gutem Immunstatus kann man die PatientInnen auch einmal in Ruhe lassen.
Ein jährliches EKG ist aus unserer Sicht nur bei besonderem Risikoprofil angezeigt (siehe dazu auch HIV und Herzerkrankungen). Testungen auf TB (z.B. Quantiferon) sind prinzipiell bei allen HIV-Infizierten, vor allem aber bei RisikopatientInnen (z.B. Herkunft aus Afrika) empfohlen und werden wiederholt, wenn sie negativ sind. Wichtig ist, dass die bei HIV-negativen Personen allgemein empfohlenen Untersuchungen zur Früherkennung nicht vergessen werden. Dazu zählt zum Beispiel die Früherkennung auf Darmkrebs (ab 50 Jahren eine Coloskopie).

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Bei vielen antiretroviralen Substanzen können die Plasmaspiegel aus diversen Gründen (Compliance, Metabolismus, Absorption) erheblich schwanken. Die Messung der Medikamentenkonzentration in Serum oder Plasma wird auch als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet. Ausreichende Plasmaspiegel sind für den virologischen Therapieerfolg wichtig (Acosta 2000). In der VIRADAPT-Studie war eine ausreichende PI-Konzentration sogar noch wichtiger als die Kenntnis von Resistenzmutationen (Durant 2000). Diese Daten stammen allerdings aus den frühen Jahren der ART.
Ob ein TDM mit anschließenden Dosisanpassungen auch heute das virologische Ansprechen verbessert, ist freilich nicht eindeutig bewiesen (Kredo 2009). Kontrollierte Studien gibt es nur wenige. In einer randomisierten Studie blieb TDM ohne virologischen Benefit bei 183 PatientInnen mit Therapieversagen, die auf einen neuen PI wechselten und anschließend, bei zu niedrigen Spiegeln, die Dosis des PIs anpassten oder nicht. Ein positiver Trend auf die Viruslast beschränkte sich auf die Subgruppe, in der nur eine partielle PI-Wirkung bestand (Albrecht 2011). Auch eine weitere randomisierte Studie fand keine positiven Effekt (Best 2007). Der Nutzen eines TDM bleibt deshalb insgesamt fraglich, die Methode experimentell (Review: Liu 2010).
Auf der anderen Seite korrelieren sehr hohe Spiegel auch mit einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen. So waren Hepatotoxizität unter Nevirapin (Gonzalez 2002) oder ZNS-Probleme unter Efavirenz (Marzolini 2001) mit sehr hohen Plasmaspiegeln assoziiert. TDM wird daher ein Hilfsmittel der Therapieüberwachung bleiben: nicht jede Interaktion zwischen antiretroviralen Substanzen untereinander und mit eventuellen Begleitmedikationen ist untersucht worden. Nach den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen kann in folgenden Situationen eine Messung von Plasmaspiegeln der NNRTIs bzw. PIs sinnvoll sein:

- Multimedikation, komplexe Booster-Therapien
- erheblich über- bzw. untergewichtige Personen
- Nebenwirkungen
- Therapieversagen (DD: Resistenz)
- fehlerhafte Medikamenteneinnahme, ungenügende Adhärenz
- intestinale Resorptionsstörungen, Leberfunktionsstörungen
- ART bei Kindern, in der Schwangerschaft
- Einsatz neuer Substanzen (Risiko neuer Interaktionen)

Gleichwohl limitiert eine Reihe von Problemen den breiten Einsatz. So macht TDM bei NRTIs wenig Sinn, da diese erst intrazellulär in ihre aktiven Metabolite umgewandelt werden. Die intrazelluläre Messung befindet sich noch in der Erprobung. Auch für Integrasehemmer fehlen bislang noch valide Daten. Man misst daher derzeit mit den NNRTIs oder PIs oft nur eine Substanz in einer (versagenden) Kombination. Unterschiedlich resistente Virusstämme mit unterschiedlichen Hemmkonzentrationen, variable Proteinbindungen, zeitliche Variabilität der Spiegel, aber auch methodische Probleme mit den Assays sind weitere Probleme. Auch fehlen klar definierte Grenzwerte- es bleiben erhebliche Unsicherheiten bei der Beurteilung. TDM bzw. Interpretation sollte spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.
Für den Zeitpunkt der Plasmaspiegelmessung ist es wichtig, sich vorher klar zu machen, was man eigentlich mit dem TDM wissen will. Geht es um die mangelnde Effektivität der ART, sind Talspiegel entscheidend, also jene Spiegel, die unmittelbar vor der nächsten Einnahme gemessen werden. Geht es um Toxizität, sollten die Spiegel eher eine bis drei Stunden nach der Einnahme gemessen werden, um die maximalen Konzentrationen zu erfassen.

Literatur

Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S151-9.

Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. HIV Clin Trials 2011, 12:201-14.

Alvarez P, Martin L, Prieto L, et al. HIV-1 variability and viral load technique could lead to false positive HIV-1 detection and to erroneous viral quantification in infected specimens. J Infect 2015, doi: 10.1016/j.jinf.2015.05.011.

Best BM, Goicoechea M, Witt MD, et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and -experienced HIV-1-infected patients. J AIDS 2007;46:433-42.

Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS 2004, 18:2075-2079.

Chaiwarith R, Praparattanapan J, Salee P, et al. Frequency of HIV-RNA Monitoring: impact on outcome of antiretroviral therapy. Abstract 500, 17th CROI 2010, San Francisco.

Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P, et al. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view. Curr HIV Res 2004, 2:309-21.

COHERE. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4(+) cell count in antiretroviral-naive individuals. AIDS 2014, 28:1351-6.

Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. Ann Intern Med 2001, 135: 954-64.

Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS 2000, 14:1333-9.

Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral sup-pression to <400 copies/ml. AIDS 2002; 16:1521-7.

Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. N Engl J Med 1996, 335:817; discussion 818-9.

Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Editor's choice: Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts ≥300 Cells/μL and HIV-1 Suppression? Clin Infect Dis, 56: 1340-1343

Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 226-31.

Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol 1996, 157:1271-8.

Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16:290-1.

Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. AIDS 2004, 18:2029-2038.

Haubrich RH, Riddler SA, Ribaudo H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. AIDS 2011, 25:2269-78.

Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995, 373:123-6.

Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? J Acquir Immune Defic Syndr 1993, 6:537-9.

Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. Ann Intern Med 1997; 126: 929-38.

Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000, 14: 959-69.

Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. Clin Infect Dis 2001; 33: 466-72.

Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. AIDS 2002, 16: 537-42.

Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. J Infect Dis 2002, 185:1578-85.

Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. Cochrane Database Syst Rev 2009, 8;(3):CD007268.

Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. J Infect Dis 2002, 185: 471-80.

Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. AIDS 2001, 15: 47-54.

Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. Expert Opin Drug Saf 2010, 9:743-58.

Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000, 181:872-880.

Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25:36-43.

Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. J Acquir Immune Defic Syndr 1990, 3:144-51.

Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997, 126:946-954.

Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:11-9.

Ndiaye O, Diop-Ndiaye H, Quedraogo AS, et al. Comparison of four commercial viral load techniques in an area of non-B HIV-1 subtypes circulation. J Virol Methods 2015, doi: 10.1016/j.jviromet.2015.06.002.

Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. J Infect Dis 1999, 180: 1050-6.

O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995, 86:1082-9.

Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. Nat Med 1998, 4: 208-14.

Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;44:356-9.

Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. Nature 1997, 387:188-91.

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-6.

Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. AIDS 2004, 18:51-8.

Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 1073-5.

Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. Lancet 2001, 358: 1760-5

Portman MD, Lacey CJ. Apparent low-level HIV RNA viraemia related to sample processing time. HIV Med 2012, 13:578-9.

Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76.

Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. J Clin Invest 2000, 105:777-782.

Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. J Infect Dis 2002, 185: 463-70.

Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004, 190:1860-8.

Smith CJ, Staszewski S, Sabin CA, et al. Use of viral load measured after 4 weeks of highly active antiretroviral therapy to predict virologic outcome at 24 weeks for HIV-1-positive individuals. J AIDS 2004, 37:1155-1159.

Stellbrink HJ, Schewe CK, Hoffmann C, Wolf E. Is there a harmless level of plasma viremia in untreated HIV infection? CD4+ T cells in the long-term follow-up of elite controllers and controls. Abstract 351, 14th CROI 2008, Boston

Taiwo B, Yanik E, Napravnik S, et al. Laboratory Abnormalities Following Initiation of Modern ART in the US, 2000–2010 among the CNICS Cohort. Abstract 633, 19th CROI 2012, Seattle.

Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. Clin Microbiol Infect 2002, 8:137-43.

Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. AIDS 2000, 14: 971-8.

Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. AIDS 2004, 18:45-9.

Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2001, 183: 1290-4.

Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2000, 31:798-802.

Whitlock GG, Ahmed N, Benn P, Edwards S, Waters L. Stop routine CD4 monitoring in HIV-infected patients with fully suppressed virus and CD4> = 350 cells/ml. Clin Infect Dis 2013, 57: 327–328.

Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. J Infect Dis 1999, 179: 799-807.

6. Resistenzen und Tropismus

EVA WOLF UND PATRICK BRAUN

Die Berücksichtigung individueller Resistenzdaten trägt zum virologischen Therapieerfolg bei, und zwar sowohl bei vorbehandelten als auch therapienaiven PatientInnen. Die Prävalenz übertragener Resistenz-assoziierter Mutationen (RAMs) bei Neudiagnosen lag zuletzt relativ konstant bei 10 %. Im Folgenden werden die Grundlagen der Resistenz- und Tropismusbestimmung erläutert, sowie auf die Mechanismen und Resistenzprofile verfügbarer antiretroviraler Substanzen eingegangen.

Blips, Low-level-Virämie und Resistenzentwicklung

Auch unter erfolgreicher ART werden mitunter Viruslasten über 50 Kopien/ml beobachtet. Ist dies nur sporadisch der Fall, spricht man von viralen Blips. Blips können biologische bzw. statistische Schwankungen reflektieren oder auch Assay-bedingt sein. Problematischer sind Low-Level-Virämien (LLV), also niedrige Viruslasten zwischen 50 und 200 bzw. 500 HIV-RNA Kopien/ml, die wiederholt oder kontinuierlich auftreten. Einem Review zufolge entwickeln etwa 4–8 % zuvor erfolgreich therapierter PatientInnen eine LLV im Bereich von 50–200 Kopien/ml (Ryscavage 2014). Auch bei einer LLV besteht das Risiko der Selektion resistenter Virusvarianten. Zwischen 50 und 100 HIV-RNA Kopien/ml mit ≤1–3 % relativ gering, nimmt das Risiko mit steigender Viruslast zu (Prosperi 2011, Braun 2016). Dabei spielt auch die Resistenzbarriere der verwendeten Substanzen eine Rolle.

Resistenzentstehung

Das rasche Auftreten resistenter Virusvarianten wird durch den hohen Turnover von HIV – täglich entstehen bei unbehandelten PatientInnen ca. 10 Milliarden neue Viruspartikel – und durch die hohe Fehlerrate bei der reversen Transkription des Virusgenoms verursacht (Perelson 2002). Auch andere Mechanismen tragen zur Resistenz- bzw. Mutationsentstehung bei: eine nicht ausreichende (durch *vif (viral infectivity factor)*-vermittelte) Hemmung des zellulären HIV-Restriktionsfaktors APOBEC 3G kann zu einer vermehrten G- zu A-Hypermutation während der reversen Transkription, d.h. der Umschreibung von RNA in DNA, führen (Yang 2020). Eine entsprechend hypermutierte provirale DNA zeigt meist einen typischen Aminosäuren-Austausch an bestimmten Resistenzpositionen, wie beispielsweise im RT-Gen die Mutationen E138K, M184I oder M230I. Durch die Hypermutationen von TGG zu TGA/TAA/TAG können auch Stop-Codons entstehen, die zu replikations-inkompetenten Viren führen (Fourati 2012).

Zwar entstehen auch ohne ART ständig neue Virusvarianten („Quasispezies"), doch werden resistenzrelevante Mutationen erst in Gegenwart antiretroviraler Medikamente selektiert. Sie haben durch die verminderte Empfindlichkeit einen Selektionsvorteil gegenüber dem Wildtyp-Virus und sind eine wesentliche Ursache für virologisches Versagen. Für eine Minimierung der Virusvarianten und Resistenzentwicklung unter ART spricht aus virologischer Sicht ein früher Therapiebeginn, wie er in aktuellen Leitlinien empfohlen wird (DAIG 2020).

Methoden der Resistenzbestimmung

In den frühen 2000er Jahren wurden die genotypische und die phänotypische Resistenzbestimmung zum Therapiemonitoring etabliert (Wilson 2003). Mit genotypischen Verfahren werden Mutationen im HIV-Genom nachgewiesen und die daraus resultierende Resistenzlage anhand von Algorithmen bzw. basierend auf Literatur und Expertise interpretiert. Bei der Phänotypisierung wird die Empfindlichkeit der der Viruspopulation gegenüber spezifischen Medikamenten direkt quantifiziert. Analog zur Resistenzanalyse wird auch der Tropismus der Viruspopulation, der sich im Verlauf der HIV-Infektion (von CCRR5 zu CXCR4) ändern kann, genotypisch oder phänotypisch bestimmt. Auf die Methoden und Besonderheiten der Tropismustestung wird gesondert eingegangen.

Bei der **genotypischen Resistenzbestimmung** wird zwischen der konventionellen Genotypisierung (Populations-Sequenzierung), die in der Regel nur Virusstämme mit einem Anteil von 10 bis 20 % an der Gesamtpopulation erfasst, und ultrasensitiven Sequenziermethoden unterschieden, mit denen minore Virusvarianten bis zu einem Anteil von ≤1 % nachgewiesen werden können (Next Generation bzw. NGS oder auch Ultradeep Sequencing). Auf die klinische Relevanz minorer Virusvarianten wird weiter unten eingegangen.

Phänotypische Resistenzanalysen werden vor allem in der Entwicklung von neuen Medikamenten und für die Interpretation neu entstehender Mutationen in klinischen Studien benötigt. In der Routineversorgung werden sie in Deutschland aufgrund des Aufwands und der damit verbundenen Kosten nur selten durchgeführt. Bei niedrigen Virämien ist eine Phänotypisierung häufig nicht möglich.

Grundlagen der Phänotypisierung

Die Replikationsfähigkeit wird in der Zellkultur unter dem Selektionsdruck antiretroviraler Substanzen – in steigenden Konzentrationen – gemessen und mit der des Wildtyp-Virus verglichen. Die notwendige Medikamentenkonzentration, um in der Zellkultur die Replikation eines Virusisolats um 50 % zu hemmen, wird IC_{50} (50 % inhibitory concentration) genannt. Die Empfindlichkeit wird als Quotient aus gemessener IC_{50} und IC_{50} eines Wildtyp-Referenzvirus angegeben. Zur Interpretation wird dieser Quotient – auch Resistenzfaktor (RF) oder „Fold-change" genannt – mit einem so genannten Cut-off Wert verglichen. Dieser gibt idealerweise an, bis zu welchem Wert der Resistenzfaktor des HIV-Isolats im Vergleich zum Wildtyp-Virus erhöht sein kann, ohne dass ein klinisch relevanter Wirkverlust besteht.

Tabelle 1: Merkmale der phänotypischen Resistenzanalyse

Vorteile	Nachteile
• Direktes, quantifizierbares Messergebnis • Valides und quantifizierbares Ergebnis auch bei unbekannten Resistenz-Mutationen (z.B. bei neuen Substanzen) • Valides Ergebnis auch bei komplexen Mutationsmustern mit z.B. Resensitivierungseffekten	• Klinischer Cut-off nicht für alle Medikamente vorhanden • Zeitaufwendig (mehrere Wochen) • Teuer (keine Kassenleistung in Deutschland) • Keine Angaben zum HIV-1 Subtyp möglich • Zwischenschritte auf dem Weg zur Resistenzbildung werden nicht detektiert • Resistente Populationen können durch gleichzeitig vorkommende, schnell replizierende Wildtyp-Viren, unerkannt bleiben

Technischer, biologischer und klinischer Cut-off (Schwellenwert)

Man unterscheidet drei Schwellenwerte. Der *technische* Cut-off ist ein Maß für die messtechnische Variationsbreite. Der *biologische* Cut-off ist ein Maß für die natürliche Variationsbreite der Empfindlichkeit der Wildtyp-Virusisolate. Der *klinische* Cut-off gibt an, bis zu welcher IC_{50}-Erhöhung (Fold-change) noch mit einer uneingeschränkten Wirksamkeit zu rechnen ist. Er ist somit der klinisch relevante Schwellenwert. Eine vollständige Resistenz gegen ein Medikament entsteht häufig nicht abrupt, sondern entwickelt sich über sukzessive Aminosäureaustausche (insbesondere bei Medikamenten mit hoher Resistenzbarriere). Häufig werden ein oberer und ein unterer klinischer Cut-off angegeben. Am unteren Cut-off ist das virologische Ansprechen bereits vermindert, ab dem oberen Cut-off ist kein virologisches Ansprechen zu erwarten. Für neuere Medikamente fehlen oftmals aufgrund fehlender Daten diese Cut-offs, in diesen Fällen orientiert man sich am biologischen Cut-off. Mutationen, die selbst keine Medikamentenresistenz bewirken, aber Hinweise auf eine übertragene, sich entwickelnde bzw. zurückentwickelnde Resistenz liefern, entgehen der Detektion in der Phänotypisierung.

Grundlagen der Genotypisierung

Das Erbmaterial von HIV besteht in der Regel aus zwei RNA (Ribonukleinsäure)-Strängen, die die genetischen Informationen beinhalten. Innerhalb der Nukleotidsequenzen des HIV-Genoms kodieren je drei Nukleotide (Codons) für eine Aminosäure in der Proteinsequenz. Resistenzmutationen werden mit einer Zahl, die die Position des jeweiligen Codons innerhalb des Gens angibt, und zwei Buchstaben beschrieben. Der Buchstabe *vor* der Zahl bezeichnet die Aminosäure, für die dieses Codon im Wildtyp-Virus an dieser Position kodiert. Der Buchstabe *nach* der Zahl bezeichnet die Aminosäure, die aufgrund des mutierten Codons gebildet wird. Eine Veränderung der Nukleotid-Folge eines Codons, eine Mutation, kann den Einbau einer anderen Aminosäure zur Konsequenz haben, was die Proteinfunktion beeinträchtigen und zu einem Wirkverlust führen kann. So führt die Mutation M184V an Codon 184 des RT-Gens zu einem Austausch der Aminosäure Methionin (M) gegen Valin (V) im RT-Enzym. Dadurch wird das Virus resistent gegen die RT-Hemmung durch 3TC bzw. FTC.

Es gibt sogenannte „stille Mutationen", die keinen Aminosäureaustausch zur Folge haben. Klinisch relevant sind nur die Mutationen, die einen Aminosäureaustausch bewirken, der auch zu einer Veränderung der Proteinstruktur führt, denn diese kann zur Resistenzbildung beitragen. Weiterhin gibt es noch „letale" Mutationen, die bewirken, dass defekte Proteinstrukturen entstehen und der Vermehrungszyklus des Virus unterbrochen wird.

Tabelle 2: Merkmale der genotypischen Resistenzanalyse (Populationssequenzierung).

Vorteile	Nachteile
• Schnell durchführbar (Tage) • Weit verbreitet (kein S3 Labor nötig) • Detektion aller Veränderungen in der Nukleotidsequenz und Abweichungen vom Referenz-Wildtypvirus • Detektion von Aminosäuren, die einen Hinweis auf eine vorhandene oder sich zurück entwickelnde Resistenz liefern • Bestimmung des HIV-1 Subtyps möglich • Kassenleistung	• Indirekte Messung • Detektion von Varianten ab einem Anteil von 10–20 % (minore Varianten mit NGS bis zu 0,1 % in Abhängigkeit von der Viruslast) • Komplexe Mutationsmuster sind oft schwer interpretierbar • Unbekannte Mutationen werden bei der Interpretation nicht berücksichtigt • Interpretationssysteme müssen kontinuierlich aktualisiert werden

Resistenz-assoziierte Mutationen werden über die direkte Sequenzierung des amplifizierten HIV-Genoms. nachgewiesen. Therapeutisch relevant sind die Sequenzierung der HIV-*pol*-Region, die für die viralen Enzyme Protease, Reverse Transkriptase und Integrase kodiert, und der *env*-Region, die für die Hüllproteine gp41 und gp120 kodiert. Auch andere Genbereiche wie die RNAse H und der gag-Bereich sind resistenzrelevant, werden hier jedoch nicht weiter beschrieben; sie werden meist im Rahmen von Forschungsprojekten und nicht routinemäßig analysiert. Basis für die Interpretation ist die Korrelation zwischen Genotyp, Phänotyp und virologischem Ansprechen. Die Daten entstammen *in vitro* Selektionsstudien, klinischen Studien und Beobachtungen sowie zahlreichen Doppelmessungen, bei denen Mutationen auf ihre phänotypische Resistenz untersucht wurden.

Virale versus provirale Resistenztestung

Der Goldstandard bei nachweisbarer Viruslast im Plasma ist die Resistenzanalyse der HIV-RNA der freien Virionen aus EDTA-Plasma. Auch aus proviraler DNA ist eine Resistenztestung möglich. Obgleich ein großer Anteil der proviralen DNA-Sequenzen nicht vermehrungskompetent ist (Bruner 2019), kann die Testung proviraler DNA bei niedriger oder nicht nachweisbarer Viruslast insbesondere vor einer Therapieumstellung hilfreich sein (Allavena 2018). Historisch oder aktuell resistente Viruspopulationen können, je nach Dauer des Therapieversagens und der Höhe der Viruslast, in den Zellen als Provirus integriert und über Jahre nachweisbar sein (Boukli 2015, De La Cruz 2019). Die Übereinstimmung zwischen den kumulativen historischen Resistenzdaten aus viraler RNA im Plasma und den Resistenzdaten einer proviralen DNA-Sequenzierung unter suppressiver Therapie liegt bei ca. 50–60 % (Däumer 2019). Im Rahmen einer Sub-Analyse der LOWER II-Studie wurden im Abstand von drei Jahren die Sequenzen aus proviraler DNA von 96 Personen mit Mehrklassen-Resistenz unter kontinuierlich suppressiver Therapie verglichen. In nur 27 % bestand eine 100 %ige Konkordanz zwischen beiden proviralen Messungen (Hoffmann 2022). Dementsprechend ist bei Analysen aus proviraler DNA der negative prädiktive Wert nur bedingt aussagekräftig. Therapieentscheidungen oder Deeskalationsstrategien sollten nicht alleine auf proviralen Resistenzdaten basieren.

Regelbasierte Interpretationssysteme

Häufig basieren genotypische Interpretationssysteme auf Regeln, die von ExpertInnen aus Literaturdaten abgeleitet und ein- bis zweimal im Jahr überarbeitet werden. In Deutschland wird zur Interpretation von Resistenzmutationen primär der Algorithmus von HIV-Grade e.V. verwendet (Obermeier 2012). Die Stanford HIV Drug Resistance Database (HIVdb) liefert neben einem Algorithmus auch eine umfassende Datenbank mit Erklärungen zu Resistenz-assoziierten Mutationen (Tabelle 3). Die kommerziellen Anbieter von Resistenztests haben häufig Interpretationsrichtlinien in ihre Systeme integriert.

Datenbasierte Interpretationssysteme und virtueller Phänotyp

Im Gegensatz zu den von ExpertInnenteams erstellten, wissensbasierten Regelsystemen werden bei den datenbasierten Interpretationssystemen wie geno2pheno (Beerenwinkel 2003) maschinell lernende Techniken wie Support-Vektormaschinen oder Regressionsmodelle eingesetzt. Ziel ist es, aus einer genetischen Information den Phänotyp bzw. das virologische Ansprechen vorherzusagen. Bei diesem „virtuellen Phänotyp“ wird dem individuellen genotypischen Resistenzmuster ein Phänotyp zugeordnet, ohne dass eine Phänotypisierung durchgeführt wurde. Grundlage sind Datenbanken mit paarweise durchgeführten Geno- und Phänotypisierungen.

Tabelle 3: Die wichtigsten Resistenzinterpretationssysteme im Überblick

System (Version)	Interpretation	Freier Zugang	Internet: http://
HIV-GRADE (03/2022), Deutschland	Regelbasiert	ja	hiv-grade.de
HIV-GRADE HIV-2 (08/2015)	Regelbasiert	ja	http://www.hiv-grade.de/HIV2EU/deployed/grade.pl?program=hivalg
Rega V10.0. (2017 05.2017), Belgien	Regelbasiert	ja	rega.kuleuven.be/cev/avd/software/software/rega-algorithm
HIVdb Version 9.0 (02.2021), USA	Regelbasiert	ja	hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/
ANRS HIV-1 (V32), HIV-2 (V30) (10/2021), Frankreich	Regelbasiert	ja	hivfrenchresistance.org
EuResist EuResist Network GEIE	Datenbasiert	ja	engine.euresist.org/data_analysis/
MGRM GeneSure® MG (Monogram Bioscience)	Regel- und datenbasiert	nein	https://monogrambio.labcorp.com
geno2pheno Version 3.4 Deutschland	Datenbasiert (Virt. Phänotyp)	ja	geno2pheno.org

Methoden der Tropismusbestimmung

Um in die Zielzelle eindringen zu können, braucht HIV neben dem CD4-Rezeptor auch sogenannte Korezeptoren. Die zwei wichtigsten sind die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4. Je nach Nutzung dieser Rezeptoren („Tropismus“) werden die Viren in CCR5- bzw. R5-trope und CXCR4- bzw. X4-trope Viren unterteilt. Virusstämme, die beide Rezeptoren nutzen können, nennt man „dual-trop“. Da diese im Tropismus-Test nicht von einer Mischung aus R5- und X4-tropen Viren zu unterscheiden sind, wird diese Gruppe als „dual/mixed“ (D/M)-trop bezeichnet.
Die Tropismusbestimmung ist nur vor geplantem Einsatz eines CCR5-Antagonisten sinnvoll: um dessen Effektivität zu gewährleisten, müssen möglichst zeitnah X4-trope Viren ausgeschlossen werden. Dies gilt nicht nur für virämische PatientInnen: Auch bei langer Virussuppression und historisch nachgewiesenem CCR5-Tropismus kann vor einer Umstellung ein Tropismustest aus proviraler DNA sinnvoll sein (auch wenn in diesen Fällen ein Tropismuswechsel von CCR5 zu CXCR4 eher unwahrscheinlich ist). X4-trope Viren werden tendenziell eher in der proviralen DNA als in der RNA nachgewiesen (Verhofstede 2009). Bei historisch nachgewiesenem X4-Tropismus ist eine Wiederholung des Tests dagegen wenig hilfreich. Da Maraviroc als einziger CCR5-Antagonist eher selten verwendet wird, spielt die Tropismustestung aktuell eine untergeordnete Rolle. Allerdings befinden sich weitere Substanzen in klinischer Entwicklung, wie z.B. der humanisierte Antikörper Leronlimab bzw. PRO-140 (Jacobson 2010, Dhody 2018), auf den weiter unten eingegangen wird. Analog zur Resistenz ist der Tropismus genotypisch oder phänotypisch bestimmbar (Braun 2007, Vandekerckhove 2011).

Phänotypischer Tropismustest

Trofile® von Monogram ist, bedingt durch seine Verwendung in den Zulassungsstudien von Maraviroc, der bekannteste phänotypische Tropismustest. Mit dem Trofile® ES (Trofile® with enhanced sensitivity) werden minore Viruspopulationen

mit einer Sensitivität von 1 % detektiert. Der Test wird auch für provirale DNA bei niedrigen Viruslasten <1.000 HIV-RNA Kopien/ml angeboten. Ein anderer, kommerzieller phänotypischer Test ist Phenoscript® ENV (EuroFins/ VIRalliance). Die Übereinstimmung liegt bei 85 % (Skrabal 2007). Phänotypische Assays werden in Deutschland nur im Rahmen von Studien eingesetzt.

Genotypischer Tropismustest

Der Vorteil liegt wie bei der genotypischen Resistenzanalyse in der breiten Verfügbarkeit und dem schnellen Ergebnis. Bei Subtyp-B-Viren waren genotypische und phänotypische Analysen vergleichbar gut mit dem virologischen Ansprechen auf eine Maraviroc-basierte Therapie assoziiert (Poveda 2012, McGovern 2012). Bei Non-B-Subtypen wurden größere Diskordanzen beschrieben, insbesondere bei CRF01_AE, CRF02_AG, A und F. Geno2Pheno und WebPSSM scheinen den CXCR4-Gebrauch etwas zu überschätzen (Delgado 2011, Mulinge 2013).

Im Gegensatz zur phänotypischen Methode wird lediglich die für die Bindung entscheidende V3-Region des gp120-Gens sequenziert. Diese determiniert im Wesentlichen den viralen Tropismus, auch wenn andere gp120-Regionen wie V1/V2 und C4 oder Substitutionen in gp41 involviert sind. Die bevorzugte Methode bei einer Viruslast bis zu 200 Kopien/ml ist die Sequenzierung des V3-Loops aus proviraler DNA. Basierend auf der Nukleotidsequenz wird der Tropismus mittels bioinformatischer Werkzeuge vorhergesagt (Garrido 2008).

Das Korezeptor-Tool von geno2pheno (https://coreceptor.geno2pheno.org/) ist weit verbreitet, zeigt eine gute Übereinstimmung mit Trofile® ES und wird in Europa primär eingesetzt (Prosperi 2010). Im Gegensatz zur phänotypischen Bestimmung unterscheidet die genotypische Vorhersage nicht zwischen X4-trop, dual- bzw. mischtrop. Das mit geno2pheno ermittelte Ergebnis ist die sogenannte Falsch-Positivrate (FPR), die die Wahrscheinlichkeit angibt, dass eine X4-Vorhersage falsch ist. Eine FPR von 0,1 % bedeutet sehr sicher X4-Tropismus, eine FPR von 90 % mit hoher Sicherheit R5-Tropismus, da das X4-Ergebnis mit 90 %iger Wahrscheinlichkeit falsch wäre. Nach den deutschen Leitlinien ist bei einer FPR unter 5 % von einem X4-tropen Virusstamm auszugehen, ab einer FPR von 15 % von einem R5-tropen (DAIG 2014). Diese Schwellenwerte gelten auch für die Testung aus proviraler DNA. Bei einer FPR von 5 % bis 15 % kann Maraviroc erwogen werden, wenngleich auch hier eine Restunsicherheit bleibt. In einer Studie mit Proben von ca. 100 Personen führte eine (kostenintensive) Dreifachmessung bei einer FPR von 10 % in 4 Fällen zu einer Re-Klassifizierung von R5 zu X4 (Symons 2012). Bei einer FPR von 20 % reicht eine Einfachtestung (Vandekerckhove 2011).

Wirk- und Resistenzmechanismen der Substanzklassen

NRTIs (nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) werden als Prodrugs verabreicht und erst als Triphosphate wirksam. Bei Nukleotidanaloga sind zwei, bei Nukleosidanaloga drei Phosphorylierungsschritte nötig. Phosphorylierte NRTIs werden kompetitiv zu den natürlichen dNTPs (Desoxynukleotid-Triphosphate) in die provirale DNA eingebaut. Sie hemmen deren weitere Synthese durch das Enzym Reverse Transkriptase (RT), blockieren so die Verlängerung der proviralen DNA und führen zum Kettenabbruch. Zu unterscheiden sind zwei biochemische Resistenz-Mechanismen (De Mendoza 2002):

Die *sterische Inhibition* wird durch Mutationen vermittelt, die es dem RT-Enzym ermöglichen, strukturelle Unterschiede zwischen NRTIs und dNTPs zu erkennen. Der Einbau von NRTIs wird zugunsten der dNTPs verhindert, so zum Beispiel bei den Mutationen M184V, Q151M, L74V und K65R (Naeger 2001, Clavel 2004).

Bei der ATP (Adenosin-Triphosphat)- oder Pyrophosphat-vermittelten *Phosphorylyse* werden bereits eingebaute NRTIs aus der wachsenden DNA-Kette wieder freigesetzt. Dies ist der Fall bei den Thymidinanaloga-Mutationen M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y und K219Q (Meyer 2000).
Die Mutation K65R wirkt der Exzision der bereits eingebauten NRTIs entgegen. Das Gleichgewicht beider Mechanismen – reduzierter Einbau durch K65R einerseits und Hemmung der Exzision durch K65R andererseits – führt bei den meisten NRTIs zu einer verminderten, bei AZT jedoch zu einer erhöhten Empfindlichkeit (White 2005) und damit zu einer Resensitivierung.

NNRTIs (nicht-nukleos(t)idische Reverse Transkriptase Inhibitoren) hemmen ebenfalls die RT, unterscheiden sich jedoch chemisch von den NRTIs. Als kleine Moleküle lagern sie an eine hydrophobe Stelle in der Nähe des katalytischen Zentrums der RT an. Mutationen an der NNRTI-Bindungsstelle der RT verringern die Affinität der Inhibitoren und führen zu einem Wirkverlust. Während bei NNRTIs der ersten Generation oft eine Mutation für eine vollständige Resistenz reicht, ist das Mutationsmuster bei den weniger starren NNRTIs der zweiten Generation komplexer (Vingerhoets 2010, Molina 2008).

NRTTIs, sogenannte nukleosidische Reverse Transkriptase Translokations-Inhibitoren), blockieren die RT durch mehrere Mechanismen. Islatravir (ISL bzw. EFdA) ist der erste in der klinischen Entwicklung befindliche Vertreter dieser Gruppe, dessen Erforschung aufgrund dosisabhängiger unerwünschter Ereignissen (Lymphozyten- bzw. CD4-Abfall) nunmehr in niedrigeren Dosierungen weitergeführt wird (Stand September 2022). Die RT verwendet für die DNA-Synthese EFdA-Triphosphat (TP) und andere NRTI-TP genauso wie die dNTP-Substrate. Traditionellen NRTIs fehlt jedoch eine 3'-OH-Gruppe, die für die DNA-Polymerisation erforderlich ist. Sie wirken daher als unmittelbare (obligate) Kettenabbrecher, nachdem sie in die entstehende DNA-Kette eingebaut wurden. Obwohl EFdA eine 3'-OH-Gruppe hat, kann es dennoch entweder zum Kettenabbruch kommen. Zusätzlich hemmen Wechselwirkungen des NRTTIs an der dNTP-Bindungsstelle selbst – auch nach dessen Einbau – die Translokation, die wiederum die Bindung und den Einbau nachfolgender Nukleotide hemmt. Ein weiterer Inhibitionsmechanismus beinhaltet eine effiziente Fehlinkorporation von EFdA durch die RT, die nicht durch Exzision entfernt werden kann und damit eine DNA-Verlängerung verhindert (Markowitz 2018).

PIs verhindern die Spaltung des viralen gag-pol-Vorläuferproteins durch das Enzym HIV-Protease. Dadurch werden Viruspartikel produziert, die nicht infektiös sind. PI-Resistenzen entwickeln sich meist langsam, da meist mehrere Mutationen akkumulieren müssen. Man unterscheidet zwischen Haupt- und Nebenmutationen.
Hauptmutationen („major mutations") sind mit einer phänotypischen Resistenz gegen bestimmte Medikamente assoziiert. Zu ihnen zählen sowohl Mutationen, die unter dem Selektionsdruck eines Medikaments als erste auftreten, als auch Mutationen (auch primäre Mutationen genannt), die sich im aktiven Zentrum der HIV-Protease befinden und die Bindungsfähigkeit des PIs an dieses Enzym reduzieren. Teilweise führen diese Mutationen auch zu einem Aktivitätsverlust der Protease.
Nebenmutationen („minor mutations", auch sekundäre Mutationen genannt) liegen außerhalb des aktiven Zentrums und treten in der Regel erst nach den Hauptmutationen auf. Bisweilen können sie den durch die Hauptmutationen bedingten Verlust an viraler Fitness kompensieren (Nijhuis 1999, Wensing 2022).

Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (INSTIs) verhindern die Integration des viralen Erbgutes, die provirale DNA (nach der Transkription), in das Erbgut der Wirtszellen. Zunächst bindet die virale Integrase im Zytoplasma an die 3'Enden der proviralen DNA und bildet den Präintegrationskomplex. Anschließend schneidet die

Integrase ein Dinukleotid an beiden Enden der viralen DNA heraus, wodurch neue 3'-Hydroxylgruppen entstehen (3'-Prozessierung). Im Zellkern kommt es zum Strangtransfer, bei dem die Integrase die Endabschnitte der viralen DNA mit der zellulären DNA verbindet. Integrase-Inhibitoren verhindern den Strangtransfer (deshalb auch INSTI abgekürzt). Sie binden an die Integrase und wandern zusammen mit dem Präintegrationskomplex in den Zellkern. In ihrer Gegenwart können die Integrase-Moleküle die Integration der proviralen DNA in die zelluläre DNA nicht mehr katalysieren. Resistenz entsteht durch die Selektion bestimmter (Schlüssel-) Mutationen im Integrase-Gen. Sowohl der Strangtransfer als auch die 3' Prozessierung können dadurch betroffen sein. Es wurden verschiedene Resistenzprofile beschrieben. Die Akkumulation zusätzlicher Mutationen führt zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit (Jegede 2008).

Entry-Inhibitoren verhindern, dass das Virus in die Zielzelle eindringen kann. HIV bindet mit seinem Oberflächenprotein gp120 an den CD4-Rezeptor (Andocken oder Attachment), was zu Konformationsänderungen im gp120 führt und die Bindung des V3-Loops von gp120 mit den Chemokin-Rezeptoren der Zielzelle, CCR5 bzw. CXCR4, ermöglicht. Durch Interaktionen der beiden Heptad Repeat Regionen HR1 und HR2 und des viralen Transmembranproteins gp41 erfolgt eine Konformationsänderung in gp41, die schließlich die Insertion von gp41 in die Zellmembran ermöglicht. Der **Attachment-Inhibitor (AI)** Fostemsavir blockiert nach Metabolisierung zu Temsavir das HIV-Hüllprotein gp120 und verhindert somit die Bindung an CD4. Da AIs noch vor der Bindung an den Korezeptor eingreifen, können sie unabhängig vom Tropismus eingesetzt werden (Li 2013). Ibalizumab, ein monoklonaler Antikörper (2022 in Deutschland vom Markt genommen), verhindert den Eintritt in die Zelle durch die Bindung an die zweite extrazelluläre Domäne des CD4-Rezeptors (Lewis 2017). **CCR5-Antagonisten** binden an den CCR5-Korezeptor, verhindern so die Interaktion mit gp120 und damit den Eintritt in die Zelle. Vor Einsatz ist eine Tropismusbestimmung notwendig. Resistenzmutationen können die Affinität von gp120 für das bereits an den CCR5-Antagonisten gebundene CCR5-Molekül erhöhen (Woollard 2015). Der humanisierte monoklonale IgG4-Antikörper Leronlimab (PRO-140; in Studien jeweils einmal wöchentlich subkutan verabreicht) bindet ebenfalls am CCR5-Rezeptor. Im Gegensatz zu Maraviroc, welches CCR5 inaktiviert, indem es die Struktur des Moleküls verformt, bindet PRO-140 nur an der HIV-Bindungsstelle, behindert aber die Funktion von CCR5 selbst nicht. Es ist auch wirksam bei Maraviroc-resistenten Stämmen, nicht jedoch bei X4-tropen Viren (Jacobsen 2010).

Fusionsinhibitoren verhindern die Fusion der viralen mit der Zell-Membran. T-20 (Enfuvirtid) ist ein synthetisches Peptid, das der C-terminalen HR2-Domäne von gp41 entspricht und kompetitiv zu HR2 mit HR1 interagiert. Dadurch wird die nötige Konformationsänderung in gp41 und die Fusion verhindert. Bereits ein einziger Aminosäureaustausch in HR1 kann die Wirksamkeit deutlich einschränken.

Transmission resistenter HIV-Stämme

Die Prävalenz der vor Therapiebeginn vorhandenen Resistenzmutationen variiert regional erheblich. Durch die Vereinheitlichung einer Liste sogenannter Surveillance Drug Resistance Mutations (SDRMs) durch eine internationale Forschungsgruppe wurden überregionale bzw. länderübergreifende Vergleiche zur Transmission von Resistenz möglich (Bennett 2009). Seither haben sich zum einen Prävalenz und Inzidenz einzelner Mutationen geändert und zum anderen sind neue Mutationen in den relevanten Genregionen hinzugekommen, die ggf. bei einer Überarbeitung der Liste berücksichtigt werden sollten (Rhee 2021).

Tabelle 4: Prävalenz von Primärresistenzen (%) bei unbehandelten PatientInnen (Auswahl).

Referenz	Land/Region (Studie)	Zeitraum	Kollektiv	N	Prävalenz (%)
Machnowska 2019	Deutschland (Serokonverter)	1996–2017	Serokonverter	2.715	17,2
Hauser 2017	Deutschland	2013–2016	ART-naiv (Infektion <140 Tage)	881	10,8
Böhm 2017	Deutschland (RESINA,NRW)	2001–2016	Chronisch infiziert	3.739	10,7
Visseaux 2019	Frankreich	2014–2016	Neu diagnostiziert	1.121	10,8
Olsen 2018	Europa/USA/ Kanada (CASCADE)	1996–2012	ART-naiv	4.717	11,0
Margot 2017	v.a. USA und Europa (9 klinische Studien)	2000–2013	ART-naiv	6.704	Initial: 5,2 Zuletzt: 11,4

Der Anteil primär resistenter Viren lag in der deutschen Serokonverterstudie des Robert-Koch-Instituts zwischen 1996 und 2017 immer über 10 %. Wie in Abbildung 1 erkennbar wird, ist eine tendenzielle Zunahme der NNRTI-Resistenz und eine Abnahme der PI-Resistenz zu beobachten. Die NRTI-Resistenz ist signifikant rückläufig. Durch die übertragenen Mutationen war vor allem die NNRTI-Suszeptibilität herabgesetzt (6,5–6,9 %, bezogen auf Nevirapin, Efavirenz, Rilpivirin und Etravirin), wohingegen <3 % der in den Leitlinien empfohlenen NRTIs und PIs betroffen waren. Bei Darunavir, dem einzigen für die Primärtherapie empfohlenen PI, waren es nur 0,4 % (Machnowska 2019). Zwei- und Dreiklassenresistenz blieben mit 1,3 % bzw. 0,2 % selten. In einer anderen RKI-Kohorte, bei der das Infektionsrisiko nicht länger als 140 Tage zurücklag, wurde zwischen 2013 und 2016 kein Rückgang primärresistenter Viren beobachtet. Die Prävalenz betrug 10,8 % insgesamt, die von NRTI-, NNRTI- und PI-Resistenzen lag bei 3,4 %, 3,6 % und 2,8 % (Hauser 2017). Bei chronisch infizierten Personen aus der RESINA-Kohorte lag der Anteil an Primärresistenzen zwischen 2001 und 2016 relativ stabil bei ca. 10,7 % (Böhm 2017). NRTIs, PIs und NNRTIs waren in 5,9 %, 3,2 % und 3,7 % betroffen.

Insbesondere in Schwellen- und Entwicklungsländern kann der Anteil der Primärresistenzen weitaus höher liegen. Dies gilt insbesondere für NRTI- und NNRTI-Resistenzen. In vielen Ländern Afrikas, Südamerikas und Südostasiens liegt der Anteil primärer NNRTI-resistenter Viren (Efavirenz bzw. Nevirapin) weit über 10 %. Primärresistenzen werden von der WHO weltweit als großes Problem bewertet (https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608).

Primäre INSTI-Resistenzen wurden bislang in Afrika eher selten beobachtet, insbesondere solche gegen die Zweit-Generations-INSTIs wie Dolutegravir oder Bictegravir. Ausnahme sind Viren des HIV-Subtyps F (z.B. in Uruguay) mit dem häufig vorkommenden Resistenz-relevanten Polymorphismus G163R/K. In der Schweizer Kohorte wurden zwischen 2008 und 2014 bei 1.319 therapienaiven Personen, mit einer Ausnahme (T66I), nur Viren mit sekundären INSTI-Mutationen detektiert. Ihr Anteil lag bei 2,9 %; 80 % der Sekundärmutationen wurden bei Non-B-Infektionen beobachtet (Scherrer 2016b). In der RKI-Kohorte, in der 839 Isolate aus den Jahren 2013-2016 untersucht wurden, wurden ebenfalls nur Sekundärmutationen detektiert (Prävalenz 2,1 %). Die hier nachgewiesenen Mutationen L74M und T97A wurden auch schon als Polymorphismen vor der Einführung der INSTI beobachtet (Hauser 2017). Die majore INSTI-Mutation R263K wurde in einer französischen Kohorte bei

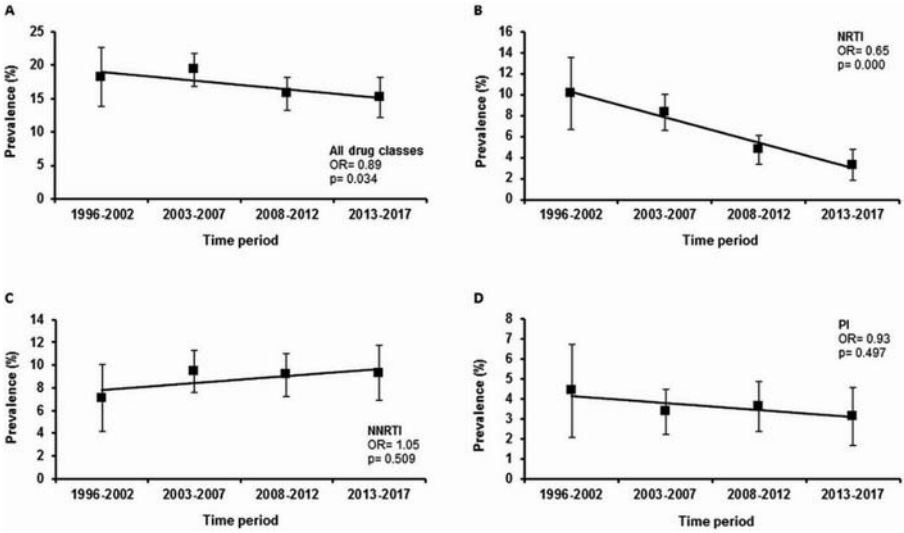


Abbildung 1. Prävalenz von HIV-Primärresistenzen in der deutschen Serokonverterstudie (TDR, transmitted drug resistance) und Tendenz über zwei Jahrzehnte (Machnowska 2019).

therapienaiven Personen beschrieben (Chaix 2016). In der MeditRes HIV-Kohorte (Frankreich, Spanien, Portugal, Griechenland und Italien) wurde der RT- und Integrasegenbereich von 2.705 therapienaiven Personen zwischen 2018 und 2021 analysiert. Die Prävalenz an INSTI-Mutationen betrug 0,23 %. Detektiert wurden jeweils einmal (als einzelne Mutation) T66A, T66I, E92Q, E138K, E138T und R263K. Die RT-Mutation M184V/I wurde hingegen mit einer Prävalenz von 1,03 % detektiert (De Salazar 2022).

Trotz der aktuell geringen Übertragung INSTI-resistenter Viren kann es sinnvoll sein, bei therapienaiven PatientInnen mit Resistenzmutationen im RT- und/oder Protease-Gen zusätzlich das Integrase-Gen zu analysieren. Dies gilt insbesondere, wenn die Indexperson bekannt ist und diese ein Therapieversagen auf ein INSTI-haltiges Regime hatte.

Ultrasensitive Methoden wie die Ultradeep-Sequenzierung erkennen meist mehr Resistenzmutationen als herkömmliche Sequenzierungsverfahren (Buckton 2011). Die klinische Relevanz, insbesondere bei Detektion von minoren resistenten Viren im Bereich von 1–5 %, sollte immer im Kontext der Therapiehistorie bewertet werden (Porter 2015).

Übertragene Primärresistenzen können lange nachweisbar bleiben (Pao 2004). In der deutschen Serokonverter-Kohorte persistierten im Plasma ART-naiver Menschen mit HIV gemäß Populations-basierter Sanger-Sequenzierung primäre NRTI-Mutationen im Mittel zwischen 1,0 und 6,4 Jahren, NNRTI-Mutationen zwischen 1,5 und 8,0 Jahren und PI-Mutationen zwischen 1,0 und 4,3 Jahren. Mutationen wie M184V, die einen Fitnessverlust bewirken, werden meist als erstes durch den Wildtypvirus ersetzt – andere wie K103N bleiben länger nachweisbar (Machnowska 2019).

Klinische Relevanz und Leitlinien zur Resistenztestung

Die klinische Relevanz genotypischer Resistenztests vor Therapieumstellung wurde vor ca. 20 Jahren in prospektiven Studien wie Havana belegt (Tural 2002). Dies gilt auch für die phänotypische Resistenztestung (Cohen 2002). Aus ethischen Gründen

wurden in den folgenden Jahren keine Studien mehr angelegt, die den Nutzen einer Resistenzanalyse untersuchten. Die Resistenzanalyse vor ART-Einleitung gehört zur Routinediagnostik.
Dass die Berücksichtigung von Resistenzen essentiell für einen dauerhaften Therapieerfolg ist, konnte im Rahmen einer retrospektiven Analyse an 10.056 PatientInnen mit Therapiebeginn nach 1997 gezeigt werden. Personen, die nicht „resistenzgerecht" therapiert wurden, hatten im ersten Jahr ein 3,1-fach höheres Risiko eines Therapieversagens. Der Unterschied zwischen PatientInnen mit und ohne Primärresistenz verschwand, sofern alle eingesetzten Medikamente voll aktiv waren (Wittkop 2011). Die Daten der Swiss-Kohorte bestätigen, dass unter neuen Therapien und Beachtung von Resistenzdaten der relative Anteil von Personen mit Resistenzmutationen kontinuierlich abnimmt. Während im Jahr 2003 noch bei jeder dritten therapieerfahrenen Person resistente Viren nachgewiesen wurden, war dies 2013 nur bei jeder vierten der Fall. In den meisten Fällen wurde in den 90er Jahren mit einer Mono- oder Dual-Therapie begonnen (Scherrer 2016a).

Resistenztestung: wann und bei wem?

Die Resistenztestung und die Tropismustestung (bei Einsatz eines CCR5-Antagonisten) sind fester Bestandteil der europäischen und deutschen Leitlinien, sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten PatientInnen (siehe Tabelle 5).
Falls unter ART eine Viruslast von >200 HIV-1 RNA Kopien/ml besteht, „soll" eine Resistenztestung durchgeführt werden. Wenn eine Viruslast bestätigt zwischen 50 und 200 HIV-1 RNA-Kopien/ml liegt, „sollte" eine Resistenztestung angestrebt werden (s. Empfehlung 19 der Deutsch-Österreichischen Leitlinien, DAIG 2020).

Tabelle 5: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Resistenztestung (DAIG 2020)

	Empfehlung zur Resistenztestung	Kommentare
Bisher unbehandelte Personen		
Primäre/kürzliche Infektion	Empfohlen	
Chronische Infektion, vor ART-Beginn	Empfohlen	Wenn nicht schon vorher erfolgt
Behandelte Personen		
Bei erstem Therapieversagen	Generell empfohlen (ggf. zusätzlich Tropismustestung)	Abklärung der Ursachen des Therapieversagens!
Therapieversagen mit umfangreicher ART-Vorbehandlung	Generell empfohlen vor ART-Wechsel (ggf. zusätzlich Tropismustestung, u.U. phänotypische Testung notwendig)	Abklärung der Ursachen des Therapieversagens!
In oder nach einer Therapiepause	u.U. sinnvoll, aber nicht zwingend	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp

Die Relevanz minorer Varianten

Der klinische Wert detektierter Minoritäten ist nicht eindeutig. Eine Metaanalyse (10 Studien, n=985) zeigte ein signifikant schlechteres virologisches Ansprechen auf eine NNRTI-haltige Primärtherapie bei Vorliegen minorer resistenter Virusvarianten, insbesondere bei NNRTI-Resistenzen (Li 2011). Allerdings sind NGS-Daten selbst bei NNRTIs, einer Substanzklasse mit niedriger Resistenzbarriere, mit Vorsicht zu interpretieren: In Rückstellproben der STaR-Studie (Rilpivirin versus Efavirenz bei therapienaiven Personen, jeweils plus TDF+FTC) waren minore Varianten zu Baseline nicht prädiktiv für ein Therapieversagen (Porter 2015). Eine weitere Arbeitsgruppe unter-

suchte, ob bei NNRTI-resistenten Viren häufiger auch in anderen Genregionen minore resistente Virusvarianten bestehen als bei Wildtyp-Viren: dies war nicht der Fall (Clutter 2017). Die Detektion minorer Varianten ist erst ab einer Frequenz von 2 % reproduzierbar (Lee 2020). Bei niedrigen Viruslastwerten von weniger als 500 bis 1.000 HIV-RNA Kopien/ml verliert NGS seinen Sensitivitätsvorteil in Bezug auf die Detektion von minorer Viruspopulationen.

Resistenzgefahr bei Präexpositionsprophylaxe (PrEP)?

Vor und während einer PrEP (siehe *Prävention*-Kapitel) sind regelmäßig HIV-Antikörper/Antigen-Tests der 4. Generation durchzuführen. Bei unerkannter HIV-Infektion ist eine Resistenzentwicklung sonst wahrscheinlich. Die Neu-Infektionsrate lag im Rahmen von PrEP-Studien bei 0,18 %, bezogen auf alle exponierten StudienteilnehmerInnen (Grant 2015, Spinner 2016). Allerdings besteht auch das Risiko der Übertragung resistenter Viren. Bis Anfang 2017 wurden außerhalb von Studien drei Fälle einer bestätigten HIV-Infektion unter PrEP mit TDF/FTC beschrieben. In zwei kam es zu einer Infektion mit einem multiresistenten Virus, im dritten Fall wurde ein Wildtyp-Virus trotz ausreichendem TDF-Spiegel übertragen. Die Ursache ist unklar. Trotz zunehmendem Einsatz einer PrEP mit TDF/FTC scheint die Resistenzentwicklung im klinischen Alltag zumindest ein untergeordnetes Problem zu bleiben (Gibas 2019). In PrEP-Studien mit dem langwirksamen INSTI Cabotegravir (s.c., alle 8 Wochen, siehe auch *ART*-Kapitel) waren inzidente HIV-Infektionen trotz höherer Wirksamkeit im Vergleich zu täglichem, oralen TDF/FTC häufiger mit der Entwicklung von Resistenzmutationen assoziiert (Landovitz 2021).

Interpretation genotypischer Resistenzprofile

Die im Folgenden zitierten Resistenzprofile sind nur richtungsweisend. Für eine Therapieentscheidung sollte eines der in Tabelle 3 genannten Resistenzinterpretationssysteme wie zum Beispiel HIV-GRADE (www.hiv-grade.de/cms/grade/homepage/) herangezogen werden.

NRTIs

3TC/FTC-Resistenz: Hemmung der Replikationskapazität

FTC und 3TC haben ein nahezu gleiches Resistenzprofil – ein Therapieversagen ist mit der Mutation M184V verbunden (Borroto-Esoda 2007). Diese reduziert die virale Replikationskapazität um 40–60 % (Deval 2004). Unter 3TC-Monotherapie lag die Viruslast trotz frühem Auftreten der Mutation M184V nach 52 Wochen immer noch 0,5 Logstufen unter der Ausgangsviruslast (Eron 1995). Im Vergleich zu Therapiepausen scheint eine 3TC-Monotherapie die virologische und immunologische Verschlechterung hinauszuzögern (Castagna 2006). Häufig wird zuerst die Mutation M184I detektiert, die dann durch M184V verdrängt werden kann (Schuurmann 1995) oder aber auch in Abhängigkeit von der Begleitmedikation bestehen bleibt (s. Rilpivirin). In der retrospektiven italienischen ARCA-Kohorte war der Therapieerfolg von dualen Therapien mit 3TC nicht durch den Nachweis der M184V beeinträchtigt und besser als eine Monotherapie. Dies bedeutet, dass die Gabe von 3TC oder wahrscheinlich auch FTC trotz vollständiger Resistenz in entsprechender Konstellation sinnvoll ist (Gagliardini 2017).
Detailliertere Informationen zur M184V und Therapieansprechen unter Dolutegravir/3TC sind im Kapitel *INSTIs* unter Dolutegravir aufgeführt.

Relevanz historischer und neu selektierter Mutationen

Zu den Thymidinanaloga-Mutationen, meist kurz „**TAMs**“ genannt, zählen die Mutationen **M41L**, **D67N**, **K70R**, **L210W**, **T215Y/F** und **K219Q/E**. Sie werden unter AZT und d4T selektiert (Larder 1989) und bewirken eine graduelle Kreuzresistenz gegenüber ABC und TDF (Harrigan 2000). Der Nachweis primär resistenter Viren mit bestimmten TAMs scheint den Erfolg einer Ersttherapie mit TDF nicht zu beeinträchtigen (Geretti 2016). Für ABC und TDF gilt, dass TAMs nur „re-selektioniert“ werden, nicht aber neu entstehen.

Unter einer versagenden ABC-haltigen Therapie tritt meist die Mutationen **L74V/I** und seltener die Mutation **K65R** auf. **Y115F** ist eine spezifische Resistenz-assoziierte ABC-Mutation, die die Wirksamkeit von TDF aber auch beeinträchtigt.

Unter TDF wird primär die Mutation **K65R** selektioniert. Sie bewirkt eine intermediäre Resistenz gegenüber TDF, ABC, 3TC und FTC (Miller 2004). Bei einer Subtyp C-Infektion ist K65R unter einer versagenden TDF-haltigen Therapie drei bis viermal häufiger nachweisbar als bei anderen HIV-1-Subtypen (White 2016). K65R erhöht die Sensitivität gegenüber AZT bzw. bewirkt eine Resensitivierung gegenüber AZT, falls wenige TAMs vorhanden sind (White 2005). Umgekehrt reduzieren TAMs die Selektion von K65R unter Regimen mit TDF und ABC (Parikh 2007).

Wie M184V reduziert auch K65R (im Gegensatz zu TAMs oder L74V/I) die virale Fitness. Die Replikationskapazität sinkt bei gleichzeitigem Vorhandensein von K65R und M184V auf 29 % (Deval 2004). Seltener als K65R wurden die Mutation **K70E** oder **K70G** unter versagender Therapie mit Tenofovir beobachtet, insbesondere bei Kombinationen mit ABC und 3TC (Delaugerre 2008).

Die Mutationen **M184V** und **L74V** sowie die NNRTI-spezifischen Mutationen L100I und Y181C können einen antagonistischen Effekt auf die Resistenzentwicklung gegenüber NRTIs ausüben. **M184V** bewirkt für AZT eine IC_{50}-Minderung um ca. 50 %. L74V/I führt für AZT und TDF zu einer IC_{50}-Minderung um ca. 70 % (Underwood 2005). Im Gegensatz dazu kann M184V zusammen mit multiplen TAMs die Resistenz gegenüber ABC verstärken (Harrigan 2000).

Eine sogenannte **Multi-Drug-Resistenz (MDR)** gegenüber allen Nukleosid-Analoga liegt beim Nachweis der Mutation T69S und einer Insertion von zwei oder mehr Aminosäuren (SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70 vor. Die MDR-Mutation **Q151M** bewirkt eine intermediäre Resistenz für AZT, und ABC. Gegenüber TDF, 3TC, FTC führt Q151M nur zu einem geringen Aktivitätsverlust. In Kombination mit Mutationen an den Positionen 75, 77, und 116 entstehen dagegen hochgradige Resistenzen für AZT und ABC und eine intermediäre Resistenz für TDF (Masquelier 2001, Miller 2004). Die Neuentstehung dieser Mutationen wird heute nur noch selten beobachtet, dennoch findet man diese Mutationen viral und/oder proviral bei langjährig Behandelten mit Therapieversagen in der Historie.

TAF ist wie TDF eine Tenofovir-Prodrug. *In vitro* Daten zufolge können mit TAF durch die intrazellulär ca. 5-fach höheren Spiegel der aktiven Substanz auch NRTI-resistente Virusvarianten – mit z.B. der Mutation K65R oder mit bis zu 3 TAMs – überwunden werden (Margot 2013). *In vivo* wurde dies allerdings bislang nicht bestätigt. In zwei Phase-3-Studien an therapienaiven PatientInnen war die Resistenzrate unter TAF versus TDF plus jeweils FTC+Elvitegravir/c mit 1,2 % versus 0,9 % nahezu gleich (Callebaut 2016).

Quantitative Empfindlichkeitsmessungen an großen Kohorten zeigten, dass bei NRTI-vorbehandelten PatientInnen in bis zu 29 % eine Hypersuszeptibilität gegenüber den Erstgenerations-NNRTIs besteht: die inhibitorische Konzentration wird um den Faktor 0,3–0,6 erniedrigt. Insbesondere spielten hier Mutationen an Positionen 215, 208 und 118 eine Rolle (Shulman 2004). Diese Ergebnisse haben jedoch nicht zu neuen Therapiestrategien geführt.

NNRTIs

Erstgenerations-NNRTIs (Efavirenz, Nevirapin)

Bei den Erstgenerations-NNRTIs sind zahlreiche Mutationen beschrieben, die isoliert aber auch kombiniert auftreten können. Schon eine einzige Mutation kann bereits in einer hochgradigen Resistenz gegenüber **Nevirapin (NVP)** oder **Efavirenz (EFV)** resultieren. Dies sind für Nevirapin insbesondere die Mutationen K101P, K103N/S, V106A/M, Y181C/I/V, Y188C/L und G190A/E/Q/S. Für Efavirenz sind es L100I, K101P, K103N, V106M, Y188C/L und G190A/E/Q/S (Melikian 2014). Im Gegensatz zu V106A tritt V106M häufiger bei Subtyp C- als Subtyp B-Viren auf (Grossmann 2004). Erstgenerations-NNRTIs sollten bei Nachweis einer dieser Mutationen abgesetzt werden: Nur so lässt sich die Selektion weiterer Mutationen verhindern, die die Wirksamkeit von Zweitgenerations-NNRTIs wie Etravirin oder Doravirin beeinflussen können.

Zweitgenerations-NNRTIs

Im Vergleich zu den Erst-Generations-NNRTIs hat **Etravirin (ETR)** eine höhere Resistenzbarriere, wahrscheinlich aufgrund einer flexiblen Bindung an die Reverse Transkriptase. Etravirin ist gegen Viren mit einzelnen NNRTI-Mutationen wie K103N oder G190A aktiv und ist weiterhin der einzige NNRTI, der in Gegenwart von Y188L Wirksamkeit zeigt (Vingerhoets 2010). Bei Y188L liegt auch gegen Doravirin liegt eine Resistenz vor.

In den DUET-Studien erwiesen sich insgesamt 17 Mutationen mit unterschiedlicher Gewichtung als relevant. Y181I/V erhielt den höchsten Punktwert von 3, gefolgt von L100I, K101P, Y181C und M230L mit 2,5. E138A, V106I, G190S und V179F wurde ein Punktwert von 1,5 und den übrigen Mutationen einer von 1 zugeordnet. Ein Gesamtscore von 0-2 Punkten war mit einer virologischen Ansprechrate von 74 % (bestes Ansprechen), 2,5–3,5 Punkte mit 52 % (intermediär) und ≥4 Punkte mit 38 % (vermindertes Ansprechen) assoziiert (Vingerhoets 2010). Bei alleinigem Nachweis der Mutationen L100I, K101P und Y181C/I/V ist die Wirksamkeit von Etravirin bereits intermediär bis stark eingeschränkt (Haddad 2010).

Rilpivirin (RPV) ist in seiner Wirksamkeit nicht oder kaum von bestimmten NNRTI-Mutationen wie K103N, V106A oder G190A beeinträchtigt. *In vitro* wurden folgende Mutationen selektiert: V90I, L100I, K101E, V106A/I, V108I, E138G/K/Q/R, V179F/I, Y181C/I, V189I, G190E, H221Y, F227C und M230I/L (Azijn 2009). In einer Studie mit therapienaiven Personen ohne bekannte NNRTI-Mutation wurden die meisten *in vitro* Mutationen bestätigt (Molina 2008). Es besteht eine hohe Kreuzresistenz zwischen Rilpivirin und Etravirin (Melikian 2014).

In den Phase-3-Studien ECHO und THRIVE war virologisches Versagen bei therapienaiven Personen unter Rilpivirin häufiger als unter Efavirenz (10,5 % versus 5,7 %), insbesondere bei hoher Virämie mit über 100.000 Kopien/ml (17 vs. 7 %). Bei Therapieversagen wurden häufiger Resistenzmutationen nachgewiesen als unter Efavirenz (63 versus 54 %). Die häufigsten Mutationen unter Rilpivirin waren E138K (45 %), K101E (13 %), H221Y (10 %), V189I (8 %), Y181C (8 %) und V90I (8 %) (Rimsky 2012).

In der STaR-Studie entwickelte sich innerhalb von einem Jahr unter Rilpivirin+ TDF+FTC in 4,3 % eine NNRTI-und/oder NRTI-Resistenz, im Vergleich zu 0,8 % unter Efavirenz+TDF+FTC. Die unter Rilpivirin häufigsten Mutationen waren Y181C/I, gefolgt von E138K/Q und V90I (Porter 2014). NRTI-Mutationen bei Therapieversagen wurden unter Rilpivirin ebenfalls häufiger als unter Efavirenz beobachtet (68 versus 32 %). Unter Rilpivirin war dies vor allem M184I, unter Efavirenz M184V (Eron 2010, Rimsky 2012). Vor dem Einsatz sollte auch aufgrund des natürlich vorkommenden

Polymorphismus E138A ein Resistenztest durchgeführt werden. E138A kommt, je nach HIV-Subtyp, bei bis zu 5–7 % vor und setzt die Suszeptibilität von RPV ca. um den Faktor 2 herab – in der Größenordnung anderer Mutationen an Position 138 – deren Effekt durch die Mutation M184I meist leicht verstärkt wird (Xu 2013, Hauser 2018).
In den ATLAS- und FLAIR-Studien wurden bei Therapieversagen unter einer Depot-Therapie aus Rilpivirin und dem INSTI Cabotegravir insbesondere folgende NNRTI-Mutationen alleine oder in Kombination detektiert: E138A/K/G, K101E und M230L (zu den INSTI-Mutationen siehe Cabotegravir) (Orkin 2020, Overton 2022). In Reanalysen von Rückstellproben mittels proviraler Resistenztestung waren zum Zeitpunkt des Therapiestarts oftmals schon NNRTI-Mutationen nachweisbar (Overton 2020). In der gepoolten Analyse der 48-Wochen-Daten von ATLAS, FLAIR und ATLAS-2M waren von den virologischen Baseline-Faktoren der HIV-1 Subtyp A1/A6 und RPV-assoziierte Resistenz-Mutationen im Provirus mit virologischem Versagen assoziiert (Cutrell 2021, s. Cabotegravir). Dies unterstreicht nochmals die hohe Relevanz, vor einem Therapiewechsel die Therapiehistorie mit allen Resistenzdaten zu berücksichtigen. Bei einer unvollständigen Therapiehistorie kann ein proviraler Resistenztest hilfreich sein, allerdings sollten seine Limitierungen berücksichtigt werden (siehe provirale Resistenztestung).

Doravirin (DOR) hat ein anderes Resistenzprofil als die bisherigen NNRTIs. In Gegenwart singulärer NNRTI-Mutationen wie K103N, E138K, Y181C und G190A bleibt es aktiv. Allerdings können einige Kombinationen aus diesen Mutationen zu Resistenz führen. So wurde bei der Kombination aus K103N, Y181C und V179F ein Resistenzfaktor von 22 ermittelt (Saladini 2019). *In vitro* verläuft die Resistenzentwicklung über die Position V106. Ein Austausch von Valin gegen Alanin wurde bei HIV-1-Subtyp B beobachtet, gefolgt von weiteren Mutationen wie F227L oder L234I. Bei Subtyp A und C wurden sowohl der V106A- als auch der V106M-Pfad selektiert. Weitere Mutationen wie V108I, F227C/I/L und L234I wurden zeitlich versetzt detektiert. Den stärksten Wirkverlust zeigt Doravirin in Gegenwart der Mutation Y188L (Feng 2015+2016).
In den Phase-3-Studien DRIVE-FORWARD und DRIVE-AHEAD wurden bis Woche 144 bei 12 Personen (1,6 %) folgende Resistenzmutationen nachgewiesen: V75I, A98G, V106I/A/M V108I, Y188L, H221Y, P225H, F227C, Y318F. Die Mutationen sind in 10 Fällen in Kombination mit V106I/A/M aufgetreten. Folgende NRTI-Mutationen wurden bei 8 Personen detektiert: M184V (n=5), M184I (n=1), K65R (n=2) und M41L (n=1). Ein Therapieversagen trat meist innerhalb der ersten beiden Jahre auf (Martin 2020, Molina 2020+2021a, Orkin 2021).

Proteaseinhibitoren (PIs)

PIs haben eine hohe Resistenzbarriere. Meist haben erst mehrere Resistenzmutationen einen vollständigen Wirkverlust zur Folge. Das Spektrum der Mutationen ist sehr groß. Wie bei anderen antiviralen Substanzen werden bei Fortführung eines versagenden PI-Regimes zusätzliche Mutationen selektiert, die eine moderate bis hohe Kreuzresistenz bewirken können. Unter einer klassischen Primärtherapie mit geboostertem PI und 2 NRTIs sind PI-Mutationen selbst bei virologischem Versagen extrem selten. Mutationen betreffen eher die NRTIs. Primäre Resistenzen unter geboosterten PIs sind bislang ebenfalls selten (Eron 2006, Molina 2008). In den Leitlinien zur First-line Therapie findet sich aktuell nur noch Darunavir (DAIG 2020).

Erstgenerations-PIs

Lopinavir/r (geboostert mit Ritonavir): unter Versagen werden vor allem Mutationen an den Positionen 46, 54 und 82 selektioniert, bei Wirkverlust sind aber auch I50V oder V32I in Kombination mit I47A/V/I nachweisbar (Kempf 2001, Mo 2005). Die Mutation L76V, die durch Lopinavir, Fosamprenavir und Darunavir selektiert wird, kann zu einer Resensitivierung für Atazanavir, Saquinavir oder Tipranavir führen (Müller 2004). Viren mit dieser Mutation können durch die Kombination aus Lopinavir (zur Konservierung der L76V) und Saquinavir (resensitivierter PI) trotz zusätzlicher PI-Mutationen erfolgreich kontrolliert werden (Wiesmann 2011).

Atazanavir/r/c (geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat) hat zumindest partiell ein eigenes Resistenzprofil. Bei therapienaiven PatientInnen wurde unter ungeboostertem Atazanavir meist I50L selektioniert (Colonno 2004). Diese Mutation erhöht die Empfindlichkeit gegenüber anderen Erstgenerations-PIs, deren Bindungsaffinität für die HIV-Protease insbesondere bei I50L+A71V zwei- bis neunfach erhöht ist (Weinheimer 2005). Bei PI-Vorbehandlung entstand I50L in einem Drittel der Fälle. Die Resistenzbarriere von Atazanavir ist bei Boosterung deutlich höher (Gianotti 2005). Neben zahlreichen anderen Mutationen führt insbesondere I84V zu einem Wirkverlust (Colonno 2004). In der CASTLE-Studie an therapienaiven PatientInnen wurden lediglich zwei Fälle PI-resistenter Viren nachgewiesen, und zwar M46M/I+N88N/S bzw. V32I+M46I+L90M (Lataillade 2008).

Zweitgenerations-PIs

Darunavir/r/c (geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat) besitzt eine hohe Resistenzbarriere und somit gute Aktivität gegen ein großes Spektrum PI-resistenter Viren. *In vitro* entwickelt sich eine Resistenz langsamer als gegen Lopinavir (De Meyer 2005). Insgesamt 11 Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) an 10 Positionen wurden, sofern mindestens drei auftraten, mit einer verminderten Ansprechrate auf geboostertes Darunavir assoziiert: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V und L89V (Wensing 2017). Die Empfindlichkeit wird unterschiedlich stark beeinflusst: An erster Stelle steht I50V, gefolgt von I54M, L76V und I84V. Danach folgen V32I und I47V.

Neue Mutationen, die bei Therapieversagen auftraten, sind V32I, L33F, I47V, I54L und L89V. Etwa 50 % dieser Isolate blieben sensibel auf Tipranavir. Der Nachweis der Mutation V82A ist, basierend auf den POWER/DUET-Studien, positiv mit Therapieansprechen korreliert, ebenso E35D (Descamps 2009). In einer Untersuchung von ca. 55.000 Sequenzen PI-naiver und ca. 10.500 Sequenzen PI-erfahrener Personen zeigte sich nach 2009 eine geringe Zunahme der akzessorischen Darunavir-RAMs L10F, T74P und L89V (Rhee 2021).

Switch-Studien mit DRV/r-Monotherapie haben bestätigt, dass geboostertes Darunavir eine sehr hohe Resistenzbarriere hat. Während einer Beobachtungszeit von 144 Wochen wurden im Rahmen der MONET nur bei einem Patienten Resistenzmutationen unter einer Monotherapie mit Darunavir nachgewiesen, die aber nicht zu einer phänotypischen Resistenz führte (Arribas 2012). Die Ergebnisse der MONET-Studie wurden in der PROTEA-Studie bestätigt. Während einer Beobachtungszeit von 96 Wochen gab es kein Therapieversagen mit Resistenzentwicklung unter Monotherapie. Allerdings war das virologische Ansprechen insbesondere bei niedriger CD4-Zellzahl schlechter (Girard 2017). Monotherapien werden generell bislang nicht empfohlen.

Im Rahmen der afrikanischen NADIA-Studie wurden PatientInnen nach einer versagenden Ersttherapie mit einem NNRTI und zwei NRTIs entweder auf 2 NRTIs plus Darunavir/r oder Dolutegravir randomisiert. Unter Darunavir kam es im Gegensatz

zu Dolutegravir nach zwei Jahren zu keinem einzigen Versagen mit neuer Resistenzentwicklung (Paton 2022). Diese Daten sprechen dafür, dass geboostertes Darunavir wahrscheinlich von allen zugelassenen HIV-Medikamenten die höchste Resistenzbarriere aufweist.

Tipranavir wirkt gegen zahlreiche Viren mit multiplen PI-Resistenzen, es wird jedoch kaum noch eingesetzt. *In vitro* waren L33F und I84V die ersten Mutationen, die unter Tipranavir auftraten, allerdings gingen sie nur mit einer 2-fach erniedrigten Sensitivität einher (Doyon 2005). Auf Basis der RESIST-Daten wurde ein „gewichteter" Score entwickelt (Scherer 2007). Einbezogen wurden Mutationen eines ungewichteten Scores (Baxter 2006) plus fünf Mutationen (24I, 30N, 50L/V, 54L, 76V), denen man eine erhöhte Suszeptibilität zuordnete. Den Mutationen wurden somit positive oder negative Gewichtungspunkte zugeordnet, die aufsummiert den gewichteten Tipranavir-Score ergeben. Die Hauptmutationen I47V, I54A/M/V, Q58E, T74P, V82L/T, N83D tragen wesentlich zur Resistenz bei.

Integrase-Inhibitoren (INSTIs)

Angesichts des zunehmenden Einsatzes INSTI-haltiger Regime wird auch virologisches Therapieversagen unter INSTIs häufiger. Trotzdem bleibt eine Übertragung INSTI-resistenter Viren selten (s. oben). Sequenzanalysen bei Viren therapienaiver Personen zeigten, dass das Integrase-Gen sehr polymorph ist, die resistenzrelevanten Positionen 143, 148 und 155 jedoch konserviert sind (Rhee 2008).

Raltegravir: In der STARTMRK-Studie an therapienaiven PatientInnen waren nach 156 Wochen bei 4/23 mit auswertbarer Resistenztestung bei virologischem Versagen folgende Integrase-Mutationen nachweisbar: Q148H+G140S, Q148R+G140S, Y143Y/H+L74L/M+E92Q+T97A und Y143R (Rockstroh 2013). Bei vorbehandelten PatientInnen mit Therapieversagen unter einem Raltegravir-haltigem Regime wurden drei Schlüsselmutationen bzw. Resistenzpfade beschrieben: N155H, Q148K/R/H und Y143R/C. Weitere Mutationen, die zusammen mit N155H beobachtet wurden, waren T97A, L74M, E92A/Q, T97A, V151I, G163K/R, S230R.
In Kombination mit Q148K/R/H wurden insbesondere folgende Mutationen detektiert: L74M, E138A/K, G140A/S und G163R, wobei Mutationen an der Position 140 dominieren (Anstett 2017). Die Mutationen Q148K/R/H und E92Q kommen nicht gemeinsam auf dem gleichen Virusgenom vor. Das meist zeitlich versetzte Auftreten zusätzlicher Mutationen zu den Schlüsselmutationen N155H oder Q148K/R/H bewirkt eine Zunahme der Resistenz, und erhöht, je nach Mutationsmuster, die zuvor reduzierte virale Fitness. Dies gilt insbesondere für den Mutationsweg Q148H (Hatano 2010). Viren mit N155H plus weiteren Sekundärmutationen werden oft durch eine resistentere und fittere Viruspopulation mit dem Mutationsmuster Q148H+G140S verdrängt. Deshalb sollte Raltegravir bereits bei Detektion einer ersten Schlüsselmutation abgesetzt werden, um die Wirkung der Zweit-Generations-INSTIs nicht zu gefährden.
Der Y143-Resistenzpfad ist spezifisch, wobei diese Position direkt mit dem Oxadiazol-Ring von Raltegravir interagiert. Die häufigsten Substitutionen an dieser Position sind Y143C und Y143R (Huang 2013). Die Selektion weiterer Mutationen, wie L74M, T97A, E138A, G163R oder S230R bewirken eine Zunahme der Resistenz, die auch Substitutionen wie Y143K und S beinhalten kann (Anstett 2017). Viruspopulationen mit N155H können im Laufe der Zeit durch resistentere Viruspopulationen mit Mutationen an Position 143 ersetzt werden (da Silva 2010). Bei Viren mit dem relativ häufig vorkommenden HIV-1 Subtyp CRF02_AG bewirkt die Mutation G118R eine Raltegravir-Resistenz (RF=25,2) (Malet 2011).

Bei bestehenden Resistenzmutationen ist darauf zu achten, dass Raltegravir nicht als funktionelle Monotherapie eingesetzt wird: In SWITCHMRK, in der eine virologisch erfolgreiche Lopinavir/r-basierte ART entweder fortgeführt oder Lopinavir/r durch Raltegravir ersetzt wurde, kam es unter Raltegravir häufiger zu virologischem Versagen, wahrscheinlich aufgrund archivierter Resistenzmutationen, die die Wirksamkeit des NRTI-Backbones beeinträchtigten (Eron 2010). Die Resistenzbarriere ist demnach niedriger als die eines geboosterten PIs oder INSTIs der 2. Generation.

Elvitegravir: Unter einer versagenden Therapie mit Elvitegravir/c+TDF+FTC sind bei therapienaiven Personen zuerst die NRTI-Mutationen M184V/I nachweisbar, gefolgt von INSTI-Resistenzmutationen. In zwei Phase III-Studien wurden innerhalb der dreijährigen Beobachtungszeit folgende Resistenzmutationen alleine oder in Kombination detektiert: T66I, T97A, E92Q, N155H und Q148R (White 2015). Weitere Mutationen wie E138A/K, G140A/C/S/Q Q148H/K, G163R wurden in Zellkultur oder bei ART-naiven PatientInnen beobachtet (Anstett 2017). Angesichts einer ausgeprägten Kreuzresistenz mit Raltegravir (White 2015) ist bei Therapieversagen von einem Austausch der Substanzen abzuraten. Obwohl Y143R am ehesten unter Raltegravir entsteht (Métifiot 2011), bewirkt sie insbesondere mit Sekundärmutationen eine Kreuzresistenz gegen Elvitegravir (Huang 2013).
Bei virologischem Versagen gibt es unter Raltegravir und Elvitegravir teilweise unterschiedliche Resistenzmuster. In einer Phase-3-Studie waren unter Elvitegravir T66I/A (12 %) und E92Q (8 %) am häufigsten (Molina 2012). T66I bewirkt phänotypisch eine Resistenz gegen Elvitegravir, nicht aber gegen Raltegravir. In Kombination mit E92Q verstärkt sich die Resistenz für beide, der Resistenzfaktor lag bei 18 für Raltegravir und 190 für Elvitegravir (Van Wesenbeck 2011, Margot 2012). Im Rahmen einer Pilot-Studie wurde untersucht, ob bei erfolgreicher ART und historischer M184V/I auf Elvitegravir/c+TAF+FTC gewechselt werden kann. Trotz erster positiver Daten über 24 Wochen (Perez-Valero 2018) fehlen Langzeitdaten in einem größeren Kollektiv. Der alleinige Nachweis von T97A hat keinen negativen Einfluss (Kulkami 2017).

Dolutegravir: besitzt im Vergleich zu Raltegravir und Elvitegravir eine höhere Resistenzbarriere. Erst nach mehreren Monaten entstehen in der Zellkultur nachweisbare Resistenzmutationen, insbesondere R263K. Bei Subtyp CRF02_AG-Isolaten wurde entweder die Mutation R263K oder G118R selektiert. Letztere Mutation war auch bei dem Subtyp C-Isolat nachweisbar (Canducci 2011, Quashie 2012). Die Mutation G118R, die auch unter Raltegravir bei dem Subtyp CRF02_AG nachgewiesen wurde, bewirkt eine dreifache Reduktion der Dolutegravir-Empfindlichkeit. Bei Angaben von Resistenzfaktoren ist zu berücksichtigen, dass der klinische Schwellenwert für Dolutegravir nicht abschließend geklärt ist. Die Firma Monogram gibt als unteren klinischen Cut-off 4 an. Obwohl R263K nur eine schwache Resistenz bewirkt (Resistenzfaktor 1,5–2,1), gilt sie als spezifisch und definiert eventuell sogar einen eigenen Resistenzpfad (Mesplede 2013, Underwood 2013b).
Analysen zur *in vitro* Mutagenese zeigten keinen Einfluss einzelner primärer und sekundärer INSTI-Mutationen auf die Suszeptibilität von Dolutegravir. Diese wird erst durch Kombinationen von Mutationen beeinträchtigt. Die höchsten Resistenzfaktoren wurden mit Q148er Kombinationen erzielt, in Abhängigkeit von der substituierten Aminosäure an der Q148-Position. Die Kombination E138K plus Q148K bewirkt eine starke Resistenz mit einem Resistenzfaktor von 19±8, der bei anderen dualen Q148er Kombinationen bei 2 bis 5 lag. Wenn auch die Mutation N155H alleine keine Auswirkung auf die Suszeptibilität hat, so steigt der Resistenzfaktor auf 2,5±1,2 gegenüber dem Wildtypvirus an, wenn gleichzeitig E92Q vorliegt (Kobayashi 2011).
Bei therapienaiven PatientInnen, die im Rahmen der Phase-3-Studien SPRING-2,

SINGLE und FLAMINGO jeweils mit zwei NRTIs und Dolutegravir behandelt wurden, konnte keine einzige Resistenzmutation detektiert werden (Molina 2014, Raffi 2013), und zwar weder gegen INSTIs noch gegen die verwendeten NRTIs. Dagegen wurden im direkten Vergleich unter Raltegravir (SPRING-2) durchaus vereinzelt Resistenzen beschrieben, auch gegen NRTIs (Raffi 2013). Diese Daten belegen die hohe Resistenzbarriere Dolutegravir-basierter Regime. Dass die Resistenzbarriere der Einzelsubstanz doch nicht so hoch ist, wie nach *in vitro* Daten postuliert wurde, zeigten allerdings diverse Monotherapiestudien. In diesen kam es bei 11/122 Personen zum frühzeitigen Therapieversagen. Ein einheitlicher Resistenzpfad lag nicht vor. Nachfolgende Mutationen wurden bei 9/11 Personen mit virologischem Versagen detektiert: 118R und 148H (je zweimal), je einmal 92Q/155H, 97A/155H, 155H/148R, 148K und 148R (Blanco 2017). In der Domono-Studie kam es nach Umstellung auf Dolutegravir in 8/77 Fällen zum Therapieversagen. In drei Fällen wurde jeweils eine unterschiedliche Resistenzmutation nachgewiesen: 155H, 263K und 230R (Wijting 2017).

In den Phase-3-Studien GEMINI (Cahn 2019), in der therapienaive PatientInnen entweder Dolutegravir/3TC oder Dolutegravir plus TDF/FTC erhalten haben, gab es bis Woche 144 nur ein Therapieversagen mit Resistenzentwicklung unter Dolutegravir/3TC. Bei diesem Patienten war die Compliance fraglich. Es wurde zuerst die Mutation M184V (Woche 132) gefolgt von der R263R/K (Woche 144) nachgewiesen (Cahn 2020). In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wird Dolutegravir/3TC als erste duale Kombination für die Primärtherapie empfohlen.

Aktueller denn je ist die Frage, ob bei Nachweis der M184V die Wirksamkeit von Dolutegravir/3TC beeinträchtigt ist. Da im Rahmen der Phase-2/3-Studien eine historische oder aktuell dokumentierte M184V/I-Mutation ein Ausschlusskriterium war, wurden zur Klärung dieser Fragestellung archivierte Rückstellproben zum Nachweis von proviralen M184V/I-Mutationen mit NGS reanalysiert. In der ART-PRO Phase-II-Studie wurden bei 21 von 41 Personen im Nachhinein die M184V-Mutation proviral detektiert. Der Nachweis hatte in dieser selektierten Studienpopulation keinen Einfluss auf Therapieansprechen oder Blip-Rate (Rial-Crestelo 2021). In den Reanalysen der Phase-3-Studien SALSA und TANGO blieb der provirale Nachweis der Mutation M184V ebenfalls ohne Einfluss (Ndashimye 2021, Underwood 2022). Die aussagekräftigsten Daten liefert bislang die prospektive SOLAR 3D-Studie. In dieser wurden erfolgreich therapierte Personen, die jedoch zuvor ein Therapieversagen hatten, mit und ohne historischer M184V randomisiert. In beiden Studienarmen wurde bis Woche 48 kein Therapieversagen dokumentiert (Blick 2021).

Diese Daten bedeuten nicht, dass Dolutegravir/3TC bei erfolgreich langzeit-therapierten PatientInnen mit proviral oder historisch nachgewiesener M184V/I empfohlen werden kann. Der Einsatz bleibt außerhalb der Zulassung und allenfalls eine diskutable Option in Ausnahmesituationen. Bei Virämie, wenn replikative Viren mit M184V vorliegen, sollte Dolutegravir/3TC aus virologischer Sicht auf keinen Fall alleine gegeben werden.

Bei INSTI-naiven PatientInnen mit vorherigem Therapieversagen wurde im Rahmen der SAILING-Studie die Mutation R263K im ersten Jahr bei zwei Patienten mit virologischem Versagen detektiert (einmal bei HIV-Subtyp B und einmal bei Subtyp C). Der Resistenzfaktor lag bei 1,9 (Cahn 2013). Einige Arbeitsgruppen bewerten R263K als „Sackgassen"-Mutation, da sie auch die virale Fitness stark beeinträchtigt. Allerdings kann dieser Fitnessverlust durch die Mutation E157Q aufgehoben werden – bei gleichzeitiger Erhöhung des Resistenzgrades (Anstett 2016). Andere *in vitro* Experimente zeigten, dass bei Viren mit R263K die Entwicklung von NRTI- und NNRTI-Resistenzmutationen im Vergleich zum Wildtypvirus verzögert wird (Oliveira 2014). In SAILING wurden zwischen Woche 48 und 96 noch weitere resistente Viren identifiziert, u.a. mit den Mutationen R263K und N155H (Underwood 2015).

Dass Dolutegravir mit resistenzadaptierter Begleitmedikation eine gute Option bei multiresistenten Viren sein kann, wurde in den VIKING- und SAILING-Studien belegt. Allerdings ist die Ansprechrate geringer, wenn in Gegenwart der Q148-Mutation ein bis zwei weiteren INSTI-Mutationen vorliegen. Folgende Mutationen waren zum Zeitpunkt des virologischen Versagens in der VIKING-3-Studie (Woche 48) neu aufgetreten: L74L/M/I, E92Q, T97A, E138K/A, G140S, Y143H, S147G, Q148H/K/R, N155H und E157E/Q (Castagna 2014).
Vereinfacht kann der Resistenzgrad von Viren mit Q148 und anderen Mutationen für Dolutegravir so eingestuft werden: Q148+G140+E138+L74 > Q148+G140+E138 > Q148+G140+L74 > Q148+G140 > Q148+E138 (Underwood 2013a). Beim Q148-Resistenzpfad verstärkt die Selektion der Mutation T97A die Resistenz um das 10-fache (George 2017). Nach den VIKING-Studien wird empfohlen, die Dolutegravir-Dosis bei vermuteter oder nachgewiesener Resistenz auf 50 mg BID zu erhöhen.
Wie oben bei Darunavir beschrieben, wurden in der NADIA-Studie INSTI-naive PatientInnen mit Virämie und NRTI- und/oder NNRTI-Resistenzen entweder mit einem Dolutegravir- oder Darunavir-basierten Folgeregime behandelt. Im Gegensatz zu Darunavir kam es unter Dolutegravir in 9 Fällen zur Resistenzentwicklung, wobei sich das Muster entsprechend der Begleitsubstanzen unterschied. Unter AZT/3TC waren primär komplexe Mutationsmuster mit G118R und E138K nachweisbar, unter TDF/3TC hingegen nur die Kombination M50I und R263K. Angaben zum HIV-Subtyp, der den Resistenzpfad beeinflussen kann, fehlen (Paton 2022). Diese Daten belegen, dass bei nachweisbarer Viruslast und NRTI-Resistenz eine engmaschige Kontrolle der Viruslast erfolgen sollte.
Aktuell wird diskutiert, ob bei Therapieversagen ohne nachweisbare Mutationen im Integrase-Gen nicht andere Genbereiche Veränderungen aufweisen. So zeigt sich *in vitro* eine phänotypische INSTI-Resistenz auch bei Veränderungen in hochkonservierten Bereichen des nef-Gens (Malet 2017). Ob dies therapeutisch relevant ist, muss sich zeigen.

Bictegravir: hat wie Dolutegravir eine hohe Resistenzbarriere. In klinischen Phase-3-Studien wurden bei therapienaiven PatientInnen zum Zeitpunkt des virologischen Versagens keine Resistenzmutationen nachgewiesen (Gallant 2017, Sax 2017). In den Studien 1489/1490 wurde auch nach fünf Jahren keine Bictegravir-Resistenzen beobachtet (Wohl 2022). In sehr seltenen Fällen, insbesondere bei Komorbiditäten und Adhärenzproblemen, können auch unter Bictegravir Resistenzmutationen wie z.B. R263K selektioniert werden (Stoll 2020).
Da es keine Studiendaten zu PatientInnen mit vorherigem INSTI-Versagen gibt, wird das Resistenzprofil derzeit ausschließlich auf Basis von *in vitro*-Daten charakterisiert. Ein klinischer Schwellenwert für den Resistenzfaktor ist bislang nicht definiert. Bisherige Daten zeigen eine hohe Kreuzresistenz zu Dolutegravir, die insbesondere über den Q148-Resistenzpfad vermittelt wird. In Zellkultur verlief die Resistenzentwicklung sowohl für Elvitegravir, Dolutegravir als auch Bictegravir über die Selektion der Mutation R263K, und zwar zuerst für Elvitegravir, dann zeitlich versetzt für Bictegravir und zuletzt für Dolutegravir. Unter Bictegravir wurde in Folge die Mutation M50I selektiert, unter Elvitegravir T66I und unter Dolutegravir S151Y, S119R und M50I. In der gezielten Mutagenese änderte sich die phänotypische Resistenz für Bictegravir und Dolutegravir durch die genannten Mutationen nur gering bis mäßig, die EC_{50}-Erhöhung lag bei einem Faktor zwischen ca. 3 und 8 (Tsiang 2016). Präexistente Resistenzmutationen wie M184V scheinen die Wirksamkeit von Bictegravir plus FTC+TAF nicht zu beeinträchtigen, wie aus retrospektiven Analysen vorselektierter Studienkollektive hervorgeht (Acosta 2019, Andreatta 2019).

Der Einfluss archivierter INSTI-Mutationen auf die Wirksamkeit von Bictegravir wurde innerhalb einer Reanalyse von 7 Phase-3-Studien untersucht. Bei einem Prozent der Baseline-Proben konnten INSTI-Mutationen – insbesondere E92G, Y143C/H, S147G, Q148H/K/R, N155S, oder R263K +/– sekundäre Substitutionen proviral nachgewiesen werden. In allen 20 Fällen zeigte sich ein Therapieansprechen unter Bictegravir (d'Antoni 2022). Auch hier ist zu beachten, dass im Rahmen dieser Studien der Nachweis von INSTI-Mutationen ein Ausschlusskriterium war, die Beobachtungszeit nur ein Jahr betrug und dass 19 von 20 PatientInnen zu Baseline erfolgreich therapiert waren. Außerdem ist unklar, ob die nachgewiesenen Viren vermehrungsfähig waren.

Cabotegravir und Dolutegravir sind biochemisch sehr ähnlich. *In vitro* wurden folgende Resistenzmutationen alleine oder in Kombination selektiert: H51Y, L74M, E138K, G140S, S147G, S157V, G163R, Q148K/R, R263K. Unter Elvitegravir und Cabotegravir kommt es *in vitro* schneller zur Resistenzselektion als unter Dolutegravir und Bictegravir, die Resistenzbarriere ist somit niedriger (Oliveira 2018).
Im Rahmen der Phase-3-Switch-Studien ATLAS, FLAIR und ATLAS-2M, bei denen langwirksames (long-acting, LA) Cabotegravir und LA Rilpivirin entweder 4- oder 8-wöchentlich als intramuskuläre Injektionen verabreicht wurden, war virologisches Therapieversagen mit einer Infektion mit dem HIV-1-Subtyp A1/A6 assoziiert. Therapieversagen mit Resistenzentwicklung wurden während 152 Wochen wurde in ATLAS-2M in 2 % (n=11) im 8-wöchigen Studienarm und in 1 % (n=2) im 4-wöchigen Arm beobachtet. Die detektierten INSTI-Mutationen in Kombination mit NNRTI-Resistenzmutationen (s. Rilpivirin) waren T97A, E138K, N155H und Q148R (Jäger 2021, Overton 2022).
In der multivariaten Analyse wurden als Baseline-Risikofaktoren die HIV-1-Subtypen A6 und A1, archivierte Rilpivirin-Resistenzmutationen (im Provirus) und/oder ein BMI >30 kg/m² ermittelt. Bei Nachweis von mindestens 2 dieser Faktoren war das Risiko des Therapieversagens deutlich erhöht. Der HIV-1 Subtyp A6, der in Russland vorherrschend ist, unterscheidet sich vom Subtyp A1 an 12 polymorphen Positionen, u.a. an den Resistenz-assoziierten Positionen L74I und S119P. Diese treten bei Subtyp A6 häufiger auf. Der „alleinige" Nachweis von HIV-1-Subtyp A1 oder A6 ist laut Zulassung keine Kontraindikation. Die Betroffenen sollten derzeit jedoch nur mit Zurückhaltung nach ausgiebiger Diskussion des Risikos auf dieses neue Regime wechseln.
In HPTN-083, in der Cabotegravir i.m als PrEP alle 8 Wochen (nach einer 4-wöchigen oralen lead-in Phase) verabreicht wurde, kam es bei einigen Personen, die sich in der Studie mit HIV infizierten, auch zur Resistenzbildung. Neben den in ATLAS detektierten Mutationen wurden folgende nachgewiesen: E138A, G140A/S, Q148K und R263K. Diese fanden sich schon frühzeitig bei sehr niedriger Viruslast von wenigen 100 Kopien/ml (Landovitz 2021, Marzinke 2021).
Entsprechend der Zulassungsbeschränkung und der aktuellen Datenlage sollte bei Nachweis von INSTI- oder NNRTI-Resistenzen eine LA-Therapie mit Cabotegravir plus Rilpivirin nicht verordnet werden.

Entry-Inhibitoren

CCR5-Antagonisten wie **Maraviroc** sollten nur bei ausschließlich CCR5-tropen Viren eingesetzt werden. Vor dem Einsatz von Maraviroc ist deshalb ein Tropismustest notwendig. Bei CXCR4- oder dual-tropen Viren ist von dieser Therapie abzuraten. CCR5-trope Viren sind bei therapienaiven PatientInnen zu ca. 80–85 % und bei therapieerfahrenen PatientInnen zu ca. 50–60 % nachweisbar. Ausschließlich X4-trope Viren sind selten. Die Wahrscheinlichkeit X4-troper Viruspopulationen steigt mit

Abfall der CD4-Zellzahl, sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Personen (Hunt 2006, Simon 2010).

Zwei Arten der Resistenzbildung gegen CCR5-Antagonisten sind zu unterscheiden: einerseits der Rezeptor-Switch von R5- zu X4-tropen bzw. dual-tropen Viren, andererseits die Entstehung von Mutationen, die das Virus in die Lage versetzen, CCR5-Moleküle auch in Gegenwart von CCR5-Antagonisten für den Eintritt in die Zelle zu nutzen. Bei Therapieversagen unter Maraviroc wurde in ca. einem Drittel der Fälle ein Shift von CCR5- zu CXCR4-tropen Viren beschrieben (Heera 2008). Retrospektive Untersuchungen mit sensitiveren Verfahren haben gezeigt, dass bei einigen Personen bereits vor Therapiebeginn minore X4-Varianten vorhanden waren. Vereinzelt wurde allerdings auch im Kontrollarm ohne Maraviroc ein Rezeptor-Shift beobachtet (Lewis 2007).

Da nicht jede minore X4-Viruspopulation zwangsläufig zum Therapieversagen führt, ist derzeit noch unklar, wann die höhere Sensitivität der Ultradeep-Sequenzierung (UDS) klinische Relevanz hat bzw. ab welchem Anteil X4-troper Viren das Risiko für ein Therapieversagen größer wird. Proben der A0041029- und der Motivate-Studien wurden mittels UDS reanalysiert und bei Nachweis von mindestens 2 % non-R5-Virusvarianten als non-R5 eingestuft. Bei 2–20 % Non-R5-Virus waren die Ansprechraten ähnlich niedrig wie bei einem Anteil von mehr als 20 % (Swenson 2011).

Bei einem Therapieversagen ohne Tropismus-Switch unter Maraviroc wurden unterschiedliche Mutationen in der V3-Loop des Hüllproteins gp120 von HIV-1 nachgewiesen. Die Resistenzmuster waren nicht einheitlich; es wurden auch Mutationen außerhalb der V3-Loop beobachtet. Die klinische Relevanz der einzelnen *env*-Mutationen ist unklar, zum Teil waren sie nicht mit einer IC_{50}-Erhöhung assoziiert. Vielmehr ging die phänotypische Maraviroc-Resistenz mit einer Reduktion der maximal möglichen Virusinhibition in den Dosis-Wirkungskurven einher (Mori 2008). Diese Beobachtung spricht dafür, dass Maraviroc-resistente Viren auch den CCR5-Rezeptor, an den Maraviroc bereits gebunden hat, nutzen können (Westby 2007).

Leronlimab (PRO-140) ist ein **humanisierter monoklonaler CCR5-Antikörper**, der in mehreren Indikationen geprüft wird (z.B. HIV-Infektion, metastasierender dreifach negativer Brustkrebs oder schwere Atemwegskomplikationen im Zusammenhang mit COVID-19). Bislang ist die Datenlage aus HIV-Studien zwar noch limitiert, dennoch sind die Ergebnisse beeindruckend. Von 42 PatientInnen mit HIV-Infektion und ausschließlich CCR5-tropem Virus, die unter suppressiver ART auf eine PRO-140-Monotherapie (einmal wöchentlich subkutan) umgestellt wurden, gingen 16 in die Verlängerungsphase; bei 9 war die Therapie mit PRO-140 über mehr als zwei Jahre erfolgreich. In keinem Fall wurde ein Tropismus-Switch oder eine für PRO-140 oder Maraviroc signifikante Änderung in IC_{50} bzw. IC_{90} beobachtet (Lalezari 2017). *In vitro* und *in vivo* zeigt Leronlimab ein geringes Potential für einen Rezeptorswitch oder eine Resistenzentwicklung (Dhody 2018). Es ist auch wirksam bei Maraviroc-resistenten Stämmen, nicht jedoch bei X4-tropen Viren (Jacobsen 2010). Aktuell läuft in den USA eine randomisierte Phase-2b/3-Studie (NCT02859961) mit über 500 PatientInnen zu einer Leronlimab-Monotherapie als einmal wöchentlich subkutan verabreichte Erhaltungstherapie.

Fostemsavir ist ein **Attachment-Inhibitor** und indiziert zur Behandlung einer multiresistenten HIV-1-Infektion. Im Gegensatz zu den bisherigen Entry-Inhibitoren bindet der aktive Metabolit Temsavir direkt an gp120 von HIV und verhindert so dessen Bindung an den CD4-Rezeptor. In der BRIGHTE-Studie erreichten 60 % der PatientInnen mit einer Vier-Klassen-Resistenz ein dauerhaftes virologisches Ansprechen über Woche 96 hinaus (Ackermann 2021). Insbesondere 4 Positionen mit fol-

genden Schlüsselmutationen/Polymorphismen in der gp120-Domäne sind mit einem Wirkverlust von Temsavir assoziiert: S375N/H/M/T/I, M426L/I, M434I/K/L/T und M475I/L/V. Am häufigsten traten S375N und M426L auf (Kozal 2020). Es besteht keine Kreuzresistenz gegenüber anderen Entry-Inhibitoren.
Die Wirksamkeit von Temsavir ist auf HIV-1 Gruppe M beschränkt. Es soll somit nicht bei HIV-2, HIV-1 Gruppe N, O und P eingesetzt werden. Beim HIV-1 Subtyp CRF01-AE der Gruppe M, welcher in Südostasien dominant ist, sollte Fostemsavir, bedingt durch eine natürlich vorkommende Resistenz, ebenfalls nicht eingesetzt werden. Das Virus vom Subtyp AE weist Polymorphismen in der gp120-Domäne auf, die mit einer stark herabgesetzten Aktivität gegenüber Temsavir assoziiert sind.

Fusions-Inhibitoren: Dieser Abschnitt beschränkt sich auf Resistenzmutationen unter **Enfuvirtide (T-20).** In dem aus 351 Codons bestehenden gp41-Gen gibt es sowohl Positionen mit sehr hoher Variabilität als auch sehr konservierte Bereiche. Polymorphismen wurden bisher in allen gp41-Regionen beobachtet, die höchste Variabilität liegt in der HR2-Region. Primärresistenzen sind sehr selten (Wiese 2005). Ein Wirkverlust geht meist mit Mutationen an der T-20-Bindungsstelle – der HR1 (Heptad Repeat 1)-Region von gp41 – einher. Insbesondere betroffen sind die HR1-Positionen 36 bis 45, wie z. B. G36D/E/S, V38A/M/E, Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S, N43D/K oder L45M/L. Der Resistenzgrad ist bei Doppelmutationen in der Regel höher als bei singulären Mutationen. Daneben beeinflussen auch Mutationen in HR2 und Veränderungen in der Virushülle die Resistenzlage (Sista 2004). Ohne den Selektionsdruck durch T-20 ist die virale Replikationskapazität in Gegenwart von HR1-Mutationen im Vergleich zum Wildtyp deutlich reduziert, und zwar mit folgender Rangordnung: Wildtyp > N42T > V38A > N42T, N43K ≈ N42T, N43S > V38A, N42D ≈ V38A, N42T. Virale Fitness und T-20-Suszeptibilität korrelieren miteinander invers (Lu 2004).

Nukleosidische Reverse Transkriptase Translokations-Inhibitoren (NRTTIs)

Islatravir (ISL), das nach vorübergehendem Entwicklungsstopp nunmehr in niedrigeren Dosierungen weiter untersucht wird, wird aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften in diversen Formulierungen (Tablette, Injektion, Implantat) und verschiedenen Dosisintervallen (täglich, einmal wöchentlich/monatlich und längere Intervalle) als Teil einer antiviralen Therapie untersucht. Islatravir zeigte sich *in vitro* wirksam bei Wildtyp-Virus und den meisten NRTI-resistenten Virusvarianten. In Selektionsstudien entstand *in vitro* nach 58 Passagen ein Islatravir-resistentes Virus mit den Mutationen I142V/T165R/M184V (Resistenzfaktor 22), wobei M184V als erste Mutation selektiert wurde (RF 7.5) (Markowitz 2018). In einer randomisierten Dosisfindungsstudie an ART-naiven Personen traten über 144 Wochen keine Resistenzen unter der Kombination Islatravir plus Doravirin auf, wobei über die ersten 24 Wochen zusätzlich 3TC Bestandteil der Therapie war (Molina 2021b).

Kapsid-Inhibitoren

Lencapavir (**LEN**) ist ein lang wirksamer Kapsid-Inhibitor mit picomolarer Wirksamkeit. *In vitro* bestand keine Kreuzresistenz zwischen Lenacapavir und den anderen, bis dato zugelassenen antiviralen Substanzen, einschließlich der Entry-Inhibitoren (Link 2020, Margot 2022a). Die Viruslast wird ähnlich rasch abgesenkt wie unter INSTIs, wie sich in der CALIBRATE-Studie zeigte (Gupta 2022).
In vitro konnten Resistenzmutationen an 7 Positionen im gag-Gen identifiziert werden. Folgende Mutationen und Kombinationen wurden selektioniert: Q67H (Resistenzfaktor, RF 6), N74D (RF 22), K70N (RF 24), Q67H+N74S (RF 32),

Q67H+T107N (RF 62), Q67H+N74D (RF 1.099), L56I (RF 239), M66I (RF 3.200). Mit Ausnahmen der solitären Q67H führen alle selektierten Mutationen – alleine oder in Kombination – zu einem viralen Fitnessverlust (Link 2020), dessen klinische Bedeutung allerdings noch unklar ist. Keine der genannten Mutationen kommt, wie eine Analyse von 1500 klinischen Proben zeigte, als natürliche Polymorphismen vor. Eine Resistenzanalyse vor Einsatz von Lenacapavir ist demnach bei HIV-1-Subtyp B und den untersuchten Non-B-Subtypen nicht notwendig (Marcelin 2020).
Die Resistenzbarriere scheint nicht der eines INSTIs der zweiten Generation zu entsprechen. In der Phase-1b-Dosisfindungsstudie 4072 wurden 29 HIV-PatientInnen mit Lenacapavir als Monotherapie behandelt. Am Tag 10 konnten bei 2 Patienten mit den niedrigsten Dosierungen resistente Viren mit der Kapsid-Mutation Q67H im gag-Gen isoliert werden (Margot 2022b). In der Phase-2-Studie CALIBRATE wurden bis Woche 54 bei zwei Patienten mit vermutet schlechter Tabletten-Adhärenz eine Resistenzentwicklung mit folgenden Mutationen beobachtet: Q67H+K70R (RF 20, Woche 10) bzw. Q67H (RF 7, Woche 54) (Gupta 2022).
Als Vertreter einer neuen Substanzklasse ist Lenacapavir eine wichtige neue Option, vor allem bei PatientInnen mit resistenten Viren. In der CAPELLA-Studie erreichten nach 52 Wochen 83 % mit Lenacapavir und optimierter Begleittherapie eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (n=36). In 4 Fällen wurden Viren mit gag-assoziierten Resistenzmutationen während der ersten 26 Wochen detektiert: M66I (n=4) in Kombination mit Q67H/K/N (n=1), K70H/N/R/S (n=1), N74D/H/S (n=3), A105S/T (n=3) oder T107A/C/N (n=1). Als Gründe für die Virämie und Resistenzentwicklung wurde eine funktionelle Lenacapavir-Monotherapie und/oder eine schlechte Adhärenz vermutet (Ogbuaga 2022).

Zusammenfassung

Die Sequenzierung bestimmter Regionen des HIV-Genoms zur Resistenz- und Tropismusbestimmung gehört zum diagnostischen Standard. Bei ca. jeder zehnten HIV-Neuinfektion werden Resistenz-assoziierte Mutationen nachgewiesen. Auch natürliche Polymorphismen spielen zum Teil eine Rolle. Resistenztests vor ART-Beginn führen zu signifikant besseren Ansprechraten, bei Therapieversagen können Folgetherapien optimiert werden. Die Sequenzierung der Genbereiche Reverse Transkriptase, Protease, Integrase und gp41 wie auch der genotypische Tropismustest werden von Fachgesellschaften empfohlen. Die Resistenzprofile und ihre Interpretation sind zum Teil sehr komplex. Algorithmen müssen ständig aktualisiert und neue Substanzklassen berücksichtigt werden. Die phänotypische Resistenzanalyse wird insbesondere für die Interpretation der in Studien auftretenden genotypischen Resistenzmutationen eingesetzt. Die Festlegung der Cut-offs der Resistenzfaktoren, die mit einer klinisch relevanten Resistenz assoziiert sind, ist entscheidend für eine valide Interpretation der Ergebnisse der Phänotypisierung.
Ein genotypischer Resistenztest aus proviraler DNA kann bei Therapieumstellungen bei niedriger bzw. nicht nachweisbarer Viruslast im Plasma und längerer Therapiehistorie eine Entscheidungshilfe sein. Allerdings werden nicht alle historisch nachgewiesenen Mutationen immer auch im Provirus detektiert. Die klinische Relevanz dieses Umstands ist bislang noch unklar.
Zunehmend werden auch sensitivere Resistenzmethoden wie NGS eingesetzt, mit denen auch minore Virusvarianten nachgewiesen werden können. Der Stellenwert von Minoritäten in Bezug auf die einzelnen Substanzen und Substanzkombinationen ist bislang jedoch noch schwer einzuschätzen und sollte unter Berücksichtigung der Therapiehistorie interpretiert werden. Spezifische Schwellenwerte für das Vorhandensein minorer Varianten müssen noch definiert werden.

Abschließend sollte betont werden, dass die antiretrovirale Therapie nur von erfahrenen HIV-BehandlerInnen begonnen, pausiert oder umgestellt werden sollte.

Substanzspezifische Resistenz-assoziierte Mutationen

Nachfolgend sind die von der „Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA" definierten substanzspezifischen Resistenzmutationen aufgelistet (Wensing 2022). Fett gedruckte Positionen weisen auf Schlüsselmutationen, die alleine oder in Kombination mit anderen Mutationen einen relevanten Einfluss auf die Medikamenten-Suszeptibilität haben. Diese Liste ersetzt nicht die im klinischen Alltag verwendeten Resistenzalgorithmen, wie HIV-GRADE oder HIVdb (s. Tabelle 3), sondern dient lediglich zur Orientierung.
Weiterführende Informationen zum Stellenwert und Resistenzgrad von Haupt- und Nebenmutationen bietet die Website der HIV Drug Resistance Database (http://hivdb.stanford.edu/DR/ (2021, Version 9.0). Für individuelle Therapieentscheidungen bleibt jedoch trotz guter Resistenz-Algorithmen und Datenbanken oftmals der Rat von ExpertInnen unersetzlich.
In den folgenden Tabellen findet sich eine Auswahl an Mutationen, die alleine oder in Kombination mit Resistenzen assoziiert sind. Sie basieren auf den Daten des HIV-GRADE-Algorithmus (www.hiv-grade.de), der Stanford HIV Drug Resistance Database (https://hivdb.stanford.edu) und der IAS-USA Drug Resistance Mutations List (Wensing 2022).
In fett sind Schlüsselmutationen gedruckt, die einen Verlust an Suszeptibilitat verursachen; andere (nicht fett gedruckte) Mutationen vermindern die Suszeptibilität nur in Kombination mit anderen Mutationen.

Tabelle 6a: Mit NRTI-Resistenz assoziierte Mutationen

	M	**K**	**H**	**K**	**L**	**Y**	**Q**	**M**	**L**	**T**	**K**
	41	**65**	**69**	**70**	**74**	**115**	**151**	**184**	**210**	**215**	**219**
AZT	L		**Insertion**	**R**			**M**		W	**YF**	QE
ABC	L	**REN**	**Insertion**		**V**	**F**	**M**	V	W	YF	
TDF TAF	L	**REN**	**Insertion**	**E**		**F**			W	YF	QE
3TC FTC		**REN**	**Insertion**				M	**VI**			

Tabelle 6b: Mit NNRTI-Resistenz assoziierte Mutationen

	V	**A**	**L**	**K**	**K**	**V**	**V**	**E**	**V**	**Y**	**Y**	**V**	**G**	**H**	**P**	**F**	**M**	**L**
	90	**98**	**100**	**101**	**103**	**106**	**108**	**138**	**179**	**181**	**188**	**189**	**190**	**221**	**225**	**227**	**230**	**234**
DOR						**AM**IT	I				CLH		SE	Y	H	**C**LRV	**L**	I
EFV			**I**	**P**	**HNST**	**M**	I			**C**I	**CLH**		**ACEQS**		H	CL	**IL**	
ETR	I	G	I	**E**HP		I		**AGKQR**	**DFT**	**CIV**	L		SAE			**C**	**L**	
NVP			**I**	**P**	**HNST**	**AM**	I			**CIV**	**CLM**		**ACEQS**		H	**C**L	**L**	
RPV		G	**I**	**EP**		I		**AGKQRS**	DIL	**CIV**	**L**	**I**	E	Y		**C**	**ILV**	

Tabelle 6c: Mit PI-Resistenz assoziierte Mutationen

	L 10	V 11	K 20	L 24	V 32	L 33	M 46	I 47	G 48	I 50	F 53	I 54	A 71	G 73	T 74	L 76	V 82	I 84	N 88	L 89	L 90
ATV/r	IF		RMITV	I	**I**	IFV	I		**V**	**L**	LY	**VMTA**	V	CSTA			ATFI	**V**	**S**		M
DRV/r		I			**I**	F		**V**		**V**		LM		S	P	**V**		**V**		V	
LPV/r	FIRV		MR	I	**I**	F	**I**	V**A**		**V**	L	VLAMTS	V	S		**V**	**AFTS**	VA			M

Tabelle 6d: Mit INSTI-Resistenz assoziierte Mutationen

	T 66	L 74	E 92	T 97	G 118	F 121	E 138	G 140	Y 143	S 147	Q 148	S 153	N 155	E 157	S 230	V 260	R 263
BIC*		M	Q	A	R		**AK**	**ACS**			**HKR**	FY	**H**		R		**K**
CAB	IK	MI	Q	A	R		AKT	ACSR	R	G	HKR	FRY	H	Q	RG	I	K
DTG		MI	**Q**	A	**R**		**AKT**	**ACS**			**HKR**		**H**		**R**G		**K**
EVG	**IAK**	MI	**QG**	**A**	**R**	**Y**	AK	**AS**	**RC**	**G**	**HKR**		**H**			**I**	**K**
RAL		MI	**Q**	**A**	**R**	**Y**	AK	**ACS**	**RHC**		**HKR**		**H**				K

* basierend bisher nur auf *in vitro* Selektionsdaten, in vitro Mutagenese-Resistenzdaten sowie phänotypischen Analysen von PatientInnenproben mit INSTI-Resistenz-assoziierten Viruspopulationen

Tabelle 6e: Resistenz-assoziierte Mutationen beim Einsatz von Entryinhibitoren (CCR5- bzw. Attachment-Inhibitoren)

Medikamenten-Klasse	Substanz	Mutationen/Anmerkungen
CCR5-I	**MVC**	Virologisches Versagen assoziiert mit der Zunahme CXCR4-troper Viren aus minoren Varianten. Vereinzelt Mutationen im V3-Loop von HIV-1 gp120 oder in gp41 beschrieben.
AI	**FTR**	Insbesondere Schlüsselpositionen in gp120 sind mit einem Wirkverlust assoziiert: S375N/H/M/T/I, M426L/I, M434I/K/L/T, M475I/L/V; nicht empfohlen bei HIV-1 Subtyp CRF01_AE

Tabelle 6f: Mutationen im Kapsid-Gen, die mit Resistenz gegen Kapsidinhibitoren assoziiert sind

	L 56	M 66	Q 67	K 70	N 74	A 105	T 107
LEN	I	**I**	HQN	HNSR	DS	ST	ACN

Literatur

Ackerman P, Melanie T, Molina JM, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. AIDS 2021, 35:1061-1072.

Acosta RK, Willkom M, Martin R, et al. Resistance analysis of Bictegravir-Emtricitabine-Tenofovir Alafenamide in HIV-1 treatment-naïve patients through 48 weeks. Antimicrob Agents Chemother 2019, 63. pii: e02533-18.

Allavena C, Rodallec A, Leplat A, et al. Interest of proviral HIV-1 DNA genotypic resistance testing in virologically suppressed patients candidate for maintenance therapy. J Virol Methods 2018, 251:106-110.

Andreatta K, Willkom M, Martin R, et al. Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide maintained HIV-1 RNA suppression in participants with archived antiretroviral resistance including M184V/I. J Antimicrob Chemother 2019, 74:3555-3564.

Anstett K, Cutillas V, Fusco R, et al. The Effect of E157Q in HIV-1 Integrase on R263K-Mediated Dolutegravir Resistance. Abstract 507, CROI 2016.

Anstett K, Brenner B, Mesplede T, et al. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. Retrovirology 2017, 14: 36.

Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, et al. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. HIV Med 2013, 7:398-405.

Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. Antimicrob Agents Chemother 2010, 54:718-27.

Bacheler L, Winters B, Harrigan R, et al. Estimation of phenotypic clinical cut-offs for virco®Type HIV-1 through meta-analyses of clinical trial and cohort data. Antiviral Therapy 2004, 9:S154. http://www.aegis.com/conferences/hivdrw/2004/Session_6.pdf

Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. AIDS 2000, 14:F83-93.

Baxter JD, Schapiro JM, Boucher CA, et al. Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. J Virol 2006, 80: 10794-801.

Beerenwinkel N, Däumer M, Oette M, et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. Nucleic Acids Research 2003, 13: 3850-3855.

Bennet DE, Camacho RJ, Ortelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV–1 drug resistance: 2009 update. PLoS One: e4724.

Blanco J,Oldenbuettel C, Thomas R, et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. Abstract #42, CROI 2017.

Blick G, Cerreta E, Mancini G, et al. SOLAR 3D: a prospective comparative study switching from 3-or 4-drug ART to DTG/3TC for maintenance of viral suppression in the setting of current and historical M184V/I and prior virologic failures: 48 week primary endpoint result. Abstract P2/65, 18th EACS 2021.

Böhm J, Müller C, Jensen B, et al. The RESINA data support the individualized therapy based on primary resistance testing. Abstract 37, 15th European Meeting on HIV & Hepatitis 2017.

Boender T, Boerma R, Sigaloff K, et al. High levels of HIV drug resistance in treatment naïve children in Lagos, Nigeria: original data and systematic review in sub-Saharan Africa. Abstract 22, 25th IHDRW 2016.

Borroto-Esoda K, Parkin N, Miller MD. A comparison of the phenotypic susceptibility profiles of emtricitabine and lamivudine. Antivir Chem Chemother 2007,18:297-300.

Boukli N, Boyd A, Collot M, et al. Predictive value of peripheral blood mononuclear cells HIV-1 genotype in detecting treatment resistance among patients with low or undetectable viral load. Global antiviral journal 2015; 11 Suppl 1:8 (Abstract 4).

Braun P, Wiesmann F. Phenotypic assays for the determination of coreceptor tropism in HIV-1 infected individuals. Eur J Med Res 2007, 12: 463-472.

Braun P, Wiesmann F, Naeth G, et al. Analysis of HIV resistance development in long-term low viremic patients. Abstract 48, 25th IHDRW.

Bruner KM, Wang Z, Simonetti FR, et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses. Nature 2019, 566:120–125.

Buckton AJ, Prabhu D, Motamed C, et al. Increased detection of the HIV-1 reverse transcriptase M184V mutation using mutation-specific minority assays in a UK surveillance study suggests evidence of unrecognized transmitted drug resistance. HIV Med 2011, 12:250-4.

Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, noninferiority SAILING study. Lancet 2013; 382:700-708.

Callebaut C, Margot N, Das M, et al. Resistance Emergence in Treatment-Naive Patients Receiving E/C/F/TAF for 96 Weeks. Abstract 32, 25th IHDRW, 2016.

Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. J Infect Dis 2011, 204:1811-5.

Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection—3-year results from the GEMINI studies. Poster P018, HIV Glasgow 2020.

Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet 2019, 393:143-155.

Cane P, Chrystie I, Dunn D, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the UK: multicentre observational study. BMJ 2005; 331: 1368.

Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). AIDS 2006, 20: 795-803.

Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with Raltegravir- and/or Elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the Phase III VIKING-3 study. J Infect Dis 2014, 210:354-62.

Chaix M, Fichou J, Deveau C, et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance over a decade (1996–2006) in France is likely explained by the increase of chronically treated patients in virological success? Antiviral Therapy 2007, 12:S49 (Abstract 42).

Chaix M, Assoumou L, Mahjoub N, et al. Polymorphic Mutations Increase NNRTI and II Resistance in Primary HIV-1 Infected Patients. Abstract 67, 25th IHDRW 2016.

Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. Drugs 2004, 64: 2101-24.

Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med 2004, 350: 1023-35.

Clutter D, Zhou S, Varghese V, et al. Prevalence of drug-resistant minority variants in untreated HIV-1–infected individuals with and those without transmitted drug resistance detected by Sanger sequencing. Journal of Infectious Diseases 2017, 216: 387-391.

Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on ART. AIDS 2002,16: 579-88.

Colonno R, Rose R, McLaren C, et al. Identification of I50L as the signature atazanavir-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. J Infect Dis 2004, 189:1802-10.

Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS 2021, 35:1333-1342.

Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. Drugs 2005, 65: 1669-77.

DAIG (Deutsche AIDS Gesellschaft), ÖAG (Österreichische AIDS Gesellschaft). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001, Version 9 vom 01.09.2020. https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/hiv-leitlinien

DAIG, Deutsche AIDS Gesellschaft. Empfehlungen zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs (Stand Mai 2014). http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1

D'Antoni ML, Andreatta K, Acosta R, et al. Brief Report: Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Efficacy in Participants With Preexisting Primary Integrase Inhibitor Resistance Through 48 Weeks of Phase 3 Clinical Trials. J Acquir Immune Defic Syndr 2022, 89:433-440.

Da Silva D, Van Wesenbeeck L, Breilh D, et al. HIV-1 resistance patterns to integrase inhibitors in antiretroviral-experienced patients with virological failure on raltegravir-containing regimens. J Antimicrob Chemother 2010, 65:1262-9.

Daeumer M, Wolf E, Bickel M, et al. Detection of archived mutations in patients infected with multiclass resistant HIV-1. Abstract 544, CROI 2019.

De La Cruz J, Vardhanbhuti S, Sahoo MK, et al. Persistence of human iImmunodeficiency virus-1 drug resistance mutations in proviral deoxyribonucleic acid after virologic failure of efavirenz-containing cntiretroviral regimens. Open Forum Infect Dis 2019, 6:ofz034.

Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, et al. Protease gene mutations in a trial comparing first-line lopinavir/ritonavir monotherapy to lopinavir/ritonavir + zidovudine/lamivudine (MONARK-TRIAL). Antivir Ther 2007, 12: S84 (Abstract 75).

Delaugerre C, Flandre P, Marcelin AG, et al. National survey of the prevalence and conditions of selection of HIV-1 reverse transcriptase K70E mutation. J Med Virol 2008, 80:762-765.

Delgado E, Fernández-García A, Vega Y, et al. Evaluation of genotypic tropism prediction tests compared with in vitro co-receptor usage in HIV-1 primary isolates of diverse subtypes. J Antimicrob Chemother 2012, 67:25-31.

De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of resistance to antiviral drugs – clinical implications. AIDS Rev 2002, 4: 64-82.

De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel HIV type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2005, 49:2314-21.

De Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, et al. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. AIDS Res Hum Retroviruses 2008, 24: 379-388.

De Salazar A, Viñuela L, Fuentes A, et al. Transmitted drug resistance to integrase-based firstline treatment in Europe. Abstract 1102, virtual CROI 2022.

Descamps D, Lambert-Niclot S, Marcelin AG, et al. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients. J Antimicrob Chemother 2009, 63:585-92.

Deval J, White KL, Miller MD, et al. Mechanistic basis for reduced viral and enzymatic fitness of HIV-1 reverse transcriptase containing both K65R and M184V mutations. J Biol Chem 2004, 279:509-16.

Dhody K, Pourhassan N, Kazempour K, et al. PRO 140, a monoclonal antibody targeting CCR5, as a long-acting,single-agent maintenance therapy for HIV-1 infection. HIV Clin Trials 2018, 19(3):85-93.

Doyon L, Tremblay S, Bourgon L, et al. Selection and characterization of HIV-1 showing reduced susceptibility to the non-peptidic protease inhibitor tipranavir. Antiviral Res 2005, 68: 27-35.

Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1995, 333:1662-1669.

Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis 2013, 207:740-8.

Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006, 368:476-482.

Eron J, Young B, Cooper D, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. Lancet 2010, 375:396-407.

Feng M, Wang D, Grobler J, et al. In Vitro Resistance Selection with Doravirine (MK-1439), a Novel Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Distinct Mutation Development Pathways. Antimicrob Agents Chemother 2015, 59: 590-598.

Feng M, Sachs NA, Xu M, et al. Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concen-trations. Antimicrob Agents Chemother. 2016, 60:2241-7.

Fourati S, Malet I, Lambert S, et al. E138K and M184I mutations in HIV-1 reverse transcriptase co-emerge as a result of APOBEC3 editing in the absence of drug exposure. AIDS 2012, 26:1619-24.

Gagliardini R, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Impact of M184V resistance mutation on virological efficacy of lamivudine based maintenance dual herapies: an Italian ARCA cohort study. Abstract 13, 15th European Meeting on HIV & Hepatitis 2017.

Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treat-ment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet 2017, 390: 2063-72.

Garrido C, Roulet V, Chueca N, et al. Evaluation Evaluation of eight different bioinformatics tools to predict viral tropism in different human immunodeficiency virus type 1 subtypes. J Clin Microbiol 2008, 46:887-91.

George J, Kuriakose S, Dee N, et al. Emergence of high level resistance to Dolutegravir with T97A mutation in integrase in treatment experienced patients with baseline partial sensitivity to Dolutegravir. Abstract 55, XXVI Int HIV Drug Res and Treatm Strat Workshop 2017.

Geretti A, White E, Beloukas A, et al. Impact of transmitted thymidine analogue mutations on responses to first-line ART. Abstract 482, CROI 2016.

Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, et al. Drug resistance during HIV pre-exposure prophylaxis. Drugs 2019, 79:609-619.

Girard PM, Antinori A, Arribas JR, et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. HIV Med. 2017, 18(1):5-12.

Gupta S, Sims J, Brinson C et al. Lenacapavir as part of a combination regimen in treatment naïve PLWH: week 54 results. Abstract 138, virtual CROI 2022.

Grant R, Liegler T. Weighing the risk of drug resistance with the benefits of PrEP. JID 2015, 211:1202-1204.

Grossman Z, Istomin V, Averbuch D, et al. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. AIDS 2004, 18: 909-15.

Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. J Infect Dis 2000, 181:912-920.

Hatano H, Lampiris H, Fransen S, et al. Evolution of integrase resistance during failure of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2010, 54: 389-393.

Hauser A, Hofmann A, Hanke K, et al Trends for transmitted drug resistance and prevalence of non-B subtypes in recent HIV infections – results from the national molecular surveillance, Germany 2013 – June 2016. Abstract 07, 15th European Meeting on HIV & Hepatitis 2017.

Hauser A, Hofmann A, Meixenberger K, et al. Increasing proportions of HIV-1 non-B subtypes and of NNRTI resistance between 2013 and 2016 in Germany: Results from the national molecular surveillance of new HIV-diagnoses. PLoS One 2018,13(11):e0206234.

Heera J, Saag M, Ive P, et al. Virological Correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naive patients. Abstract 40LB, 15th CROI, 2008.

Hoffmann C, Wolf E, Braun P, et al. Temporal variability of multi-class resistant HIV-1 in proviral DNA. Abstract 1512, virtual CROI 2022.

Hofstra L, Sauvageot N, Albert J, et al. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. Clin Infect Dis 2016, 62:655-663.

Huang W, Frantzell A, Petropulos C. Contribution of Raltegravir selected secondary mutations to reduction in Elvitegravir susceptibility of patient-derived HIV integrase containing Y143 mutations. Antiviral Therapy 2013, 18 Suppl 1: A115 (Abstract 89).

Huang W, Frantzell A, Fransen S, et al. Multiple genetic pathways involving amino acid position 143 of HIV-1 integrase are preferentially associated with specific secondary amino acid substitutions and confer resistance to raltegravir and cross-resistance to elvitegravir. Antim Ag Chem 2013, 57:4105–13.

Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. J Infect Dis 2006,194:926-930.

Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. Virology 1995, 206:527-534.

Jacobson JM, Lalezari JP, Thompson MA, et al. Phase 2a study of the CCR5 monoclonal antibody PRO 140 administered intravenously to HIV-infected adults. Antimicrob Agents Chemother. 2010, 54:4137-4142.

Jaeger H, Overton ET, Richmond G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomized, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV 2021, 8(11):e679-e689.

Jegede O, Babu J, Di Santo R et al. HIV type 1 integrase inhibitors: from basic research to clinical implications. AIDS Rev 2008, 10:172-89

Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. J Virol 2001, 75:7462-9.

Kohlbrenner V, Hall D, Schapiro J, et al. Development of a tipranavir mutation score: analysis of protease mutations associated with phenotypic drug susceptibility and antiviral response in Phase II clinical trials. Antivir Ther 2004;9:S143 (Abstract 19).

Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med 2020, 382:1232-1243.

Kulkarni R, Hodder SL, Cao H, et al. Week 48 resistance analysis of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF versus Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir DF in HIV-1 infected women (WAVES study GS-US-236-0128). HIV Clin Trials 2017, 18:164-173.

Landovitz R, Donnell D, Clement M, et al. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and tansgender women. N Engl J Med 2021, 385:595-608.

Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science 1989, 246:1155-1158.

Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. Antivir Ther 2001, 6:38.

Lataillade M , Molina J M, Thiry I et al. The CASTLE study 48 week results: the impact of HIV subtypes and baseline resistance on treatment outcomes and the emergence of resistance. Antiviral Therapy 2008, 13 Suppl 3: A135 (Abstract 123).

Lalezari J, Dhody K, Kowalczyk U, et al. PRO140 Single-agent maintenance therapy for HIV-1infection: A 2-year update. Abstract 437, CROI 2017.

Lee ER, Parkin N, Jennings C, et al. Performance comparison of next generation sequencing analysis pipelines for HIV-1 drug resistance testing. Sci Rep 2020, 10(1): 1634.

Lewis M, Simpson P, Fransen S, et al. CXCR4-using virus detected in patients receiving maraviroc in the Phase III studies MOTIVATE 1 and 2 originates from a pre-existing minority of CXCR4-using virus. Antiviral Therapy 2007, 12:S65 (Abstract 56).

Lewis S, Fessel J, Emu B, et al. Long-acting ibalizumab in patients with multi-drug resistant HIV-1: A 24-week study. Abstract 449LB, CROI 2017.

Li JZ, Paredes R, Ribaudo H, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations and the risk of NNRTI-based antiretroviral treatment Failure: A systematic review and pooled analysis. JAMA 2011, 305:1327-1335.

Li Z, Zhou N, Sun Y, et al. Activity of the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active component of the prodrug BMS-663068, against CD4-independent viruses and HIV-1 envelopes resistant to other entry inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2013, 57: 4172–80.

Link J, Rhee M, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. Nature 2020, 584(7822): 614-618.

Loveday C, Devereux H, Huckett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. AIDS 1999, 13: 627-628.

Lu J, Sista P, Giguel F, Greenberg M, Kuritzkes DR. Relative replicative fitness of HIV type 1 mutants resistant to enfuvirtide. J Virol 2004, 78: 4628-37.

Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, et al. German HIV-1 Seroconverter Study Group. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One 2019, 14: e0209605.

Malet I, Fourati S, Charpentier C, et al. The HIV-1 integrase G118R mutation confers raltegravir resistance to the CRF02_AG HIV-1 subtype. J Antimicrob Chemother 2011, 66:2827-30.

Malet A, Subra F Charpentier C, et al. Mutations located outside the integrase gene can confer resistance to HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. mBio 2017, 8: e00922-17.

Marcelin AG et al. Mutations associated with response to boosted tipranavir in HIV-1-infected PI-experienced patients. Abstract 612, 14th CROI 2007.

Marcelin A, Charpentier C, Jary A, et al. Frequency of capsid substitutions associated with GS-6207 in vitro resistance in HIV-1 from antiretroviral-naive and -experienced patients. J Antimicrob Chemother 2020, 75:1588-1590.

Margot N, Hluhanich R, Jones G, et al. In vitro resistance selections using elvitegravir, raltegravir, and two metabolites of elvitegravir M1 and M4. Antiviral Research 2012, 93: 288-296.

Margot N, Liu Y, Babusis D, et al. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (TAF) against Major NRTI-Resistant Viruses: Improvement over TDF/TFV is Driven by Higher TFV-DP Loading in Target cells. Antiviral Therapy 2013,18 Suppl 1: A93 (Abstract 73).

Margot NA, Wong P, Kulkarni R, et al. Reverse-Transcriptase and Protease in Antiretroviral Treatment-Naive Patients and Response to Regimens Containing Tenofovir Disoproxil Fumarate or Tenofovir Alafenamide. J Infect Dis 2017, 215:920-927.

Margot N, Vanderveen L, Naik V, et al. Phenotypic resistance to lenacapavir and monotherapy efficacy in a proof-of-concept clinical study. Journal of Antimicrobial Chemotherap 2022a, 77:989-995.

Margot N, Naik V, Rhee M, et al. Absence Of Cross-Resistance To Lenacapavir In HIV Entry Inhibitor-Resistant Isolate. Abstract 508, CROI 2022b.

Markowitz M, Sarafianos SG. 4′-Ethynyl-2-fluoro-2′-deoxyadenosine, MK-8591: a novel HIV-1 reverse transcriptase translocation inhibitor. Curr Opin HIV AIDS 2018, 3:294-299.

Martin EA, Lai MT, Ngo W, et al. Review of Doravirine Resistance Patterns Identified in Participants During Clinical Development, JAIDS 2020, 85:635-642

Marzinke M, Grinsztejn B, Fogel J, et al. Characterization of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex With Men Receiving Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: HPTN 083. J Infect Dis. 2021, 224(9):1581-1592.

Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:1836-42.

Mayers D, Leith J, Valdez H, et al. Impact of three or four protease mutations at codons 33, 82, 84 and 90 on 2 week virological responses to tipranavir, lopinavir, amprenavir and saquinavir all boosted by ritonavir in Phase 2B trial BI 1182.51. Antivir Ther 2004, 9:S163.

McGovern RA, Thielen A, Portsmouth S, et al. Population-based sequencing of the V3-loop can predict the virological response to maraviroc in treatment-naive patients of the MERIT trial. J AIDS 2012, 61:279-86.

Mesplède T, Quashie P, Osman N, et al. Viral fitness cost prevents HIV-1 from evading dolutegravir drug pressure. Retrovirology 2013, 10: 22.

Melikian GL, Rhee SY, Varghese V, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. J Antimicrob Chemother 2014, 69:12-20.

Métifiot M, Vandegraaff N, Maddali K, et al. Elvitegravir overcomes resistance to raltegravir induced by integrase mutation Y143. AIDS 2011, 25:1175-8.

Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, et al. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2′-deoxynucleoside triphosphates. Antimic Agents Chemother 2000, 44:3465-72.

Miller MD, Margot N, Lu B, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. J Infect Dis 2004, 189:837-46.

Miller V, Ait-Khaled M, Stone C, et al. HIV-1 reverse transcriptase (RT) genotype and susceptibility to RT inhibitors during abacavir monotherapy and combination therapy. AIDS 2000, 14:163-71.

Mo H, King MS, King K, et al. Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, HIV type 1-infected subjects failing lopinavir- and ritonavir-based therapy: Mutation patterns and baseline correlates. J Virol 2005, 79: 3329-38.

Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet 2008, 372: 646-655.

Molina JM, Cordes C, Ive P, et al. Efficacy and safety of TMC278 in treatment-naïve, HIV-infected patients: week 96 data from TMC278-C204. J Int AIDS Society 2008, 11(Suppl 1):P2.

Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted PI: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. Lancet Inf Dis 2012, 12:27–35.

Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. Journal of the International AIDS Society 2014, 17(4Suppl 3):19490.

Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet HIV 2020, 7:e16-e26.

Molina JM, Orkin C, Cahn P, et al. Safety and efficacy of doravirine in treatment-naïve adults with HIV-1: 4 years of experience from the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD clinical trials. Abstract, 18th EACS 2021a.

Molina JM. Efficacy and safety of islatravir in combination with doravirine through 144 weeks for treatment-naïve adults with HIV-1 infection in a phase 2b trial. Oral Abstract OS1/5, 18th EACS 2021b.

Mori J, Lewis M, Simpson P, et al. Characterization of maraviroc resistance in patients failing treatment with CCR5-tropic virus in MOTIVATE 1 and MOTIVATE. Abstract 51, VI EHDRW 2008.

Mueller SM, Daeumer M, Kaiser R, et al. Susceptibility to saquinavir and atazanavir in highly protease inhibitor (PI) resistant HIV-1 is caused by lopinavir-induced drug resistance mutation L76V. Antiviral Therapy 2004, 9:S44.

Mulinge M, Lemaire M, Servais JY, et al. HIV-1 tropism determination using a phenotypic Env recombinant viral assay highlights overestimation of CXCR4-usage by genotypic prediction algorithms for CRF01_AE and CRF02_AG. PLoS One 2013, 8(5):e60566.

Ndashimye E, Arts EJ. Dolutegravir response in antiretroviral therapy naïve and experienced patients with M184V/I: Impact in low-and middle-income settings. Int J Infect Dis. 2021, 105:298-303.

Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. Antivir Ther 2001, 6:115-26.

Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. AIDS 1999, 13:2349-59.

Obermeier M, Pironti, Berg T, et al. HIV-GRADE: A publicly available, rules-based drug resistance interpretation algorithm integrating bioinformatic knowledge. Intervirology 2012, 55:102-107.

Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Brinson C, et al. Long-Acting Lenacapavir in people with multidrug-resistant HIV-1: Week 52 results. Abstract 491, CROI 2022.

Olsen A, Bannert N, Sönneborg A, et al. Temporal trends of transmitted HIV drug resistance in a multinational seroconversion cohort AIDS 2018, 32:161-69.

Oliveira M, Mesplède T, Quashie, et al. Resistance mutations against dolutegravir in HIV integrase impair the emergence of resistance against reverse transcriptase inhibitors. AIDS 2014, 28:813-9.

Oliveira M, Ibanescu R, Anstett K, et al. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir. Retrovirology 2018, 15:56.

Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in treatment-naive adults with HIV type 1 infection: Week 96 results of the randomized, double-blind, phase 3 DRIVE-AHEAD noninferiority Trial. CID 2021, 73:33-42.

Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. N Engl J Med 2020, 382: 1124-35.

Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet 2020, 396:1994-2005.

Overton ET et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine every 2 months: ATLAS-2M week 152 results. Abstract 479, virtual CROI 2022.

Pao D, Andrady U, Clarke J, et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. J AIDS 2004, 37: 1570-3.

Parikh UM, Zelina S, Sluis-Cremer N, Mellors JW. Molecular mechanisms of bidirectional antagonism between K65R and thymidine analog mutations in HIV-1 reverse transcriptase. AIDS 2007, 21:1405-14.

Paton N, Musaazi J, Kityo C, et al. Nucleosides and darunavir/dolutegravir in Africa (NADIA) trial: outcomes at 96 weeks. Abstract 137, virtual CROI 2022.

Perelson AS. Modelling viral and immune system dynamics. Nat. Rev. Immunol. 2002, 2:28-36.

Perez-Valero I, Llibre J, Lazzarin A, et al. A phase 3b open-label pilot study to evaluate switching to E/C/F/TAF single tablet regimen in virologically-suppressed HIV-1 infected adults harboring the NRTI resistance mutation M184V and/or M184I (GS-US-292-1824): Week 24 Results. Abstract TUAB0104, 22nd IAC 2018.

Petropoulos C, Parkin N, Limoli K, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:920-8.

Picchio G1, Vingerhoets J, Tambuyzer L, et al. Short communication prevalence of susceptibility to etravirine by genotype and phenotype in samples received for routine HIV type 1 resistance testing in the United States. AIDS Res Hum Retroviruses 2011, 27:1271-5.

Porter DP, Däumer M, Thielen A, et al. Baseline low-frequenciey HIV-1 variants do not predict virologic failure to RPV/FTC/TDF. Global antiviral journal 2015, 11 Suppl 1:28 (Abstract 26).

Porter DP, Kulkarni R, Fralich T, et al. Characterization of HIV-1 drug resistance development through week 48 in antiretroviral naive subjects on rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF or efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in the STaR study (GS-US-264-0110). J AIDS 2014, 65:318-26.

Poveda E, Paredes R, Moreno S, et al. Update on clinical and methodological recommendations for genotypic determinations of HIV tropism to guide the usage of CCR5 antagonists. AIDS Rev 2012, 14:208-17.

Prosperi M, Bracciale L, Fabbiani M, et al. Comparative determination of HIV-1 co-receptor tropism by Enhanced Sensitivity Trofile, gp120 V3-loop RNA and DNA genotyping. Retrovirology 2010, 7:56.

Prosperi M, Mackie N, Giambenedetto S, et al. Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study. J Antimicrob Chemother 2011, 66:1886-96.

Quashie PK, Mesplede T, Han Y, et al. Characterization of the R263K Mutation in HIV-1 Integrase That Confers Low-Level Resistance to the Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitor Dolutegravir. J Virol 2012, 86:2696-2705.

Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2013, 13:927-935.

Rhee SY, Tzou PL, Shafer RW. Temporal Trends in HIV-1 Mutations Used for the Surveillance of Transmitted Drug Resistance. Viruses 2021, 13:879.

Rhee SY, Liu T, Kiuchi M, et al. Natural variation of HIV-1 group M integrase: Implications for a new class of antiretroviral inhibitors. Retrovirology 2008, 5:74.

Rial-Crestelo D, de Miguel R, Montejano R et al. Long-term efficacy of dolutegravir plus lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: Week 96 results of ART-PRO pilot study, J Antimicr Chemother 2021, 76: 738-742.

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virological failure in trhe phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2012, 59:39-46.

Rockstroh J, DeJesus E, Lennox J, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr 2013, 63:77-85.

Ryscavage P, Kelly S, Li J, et al. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients.Antimicrob Agents Chemother. 2014, 58:3585-98.

Saladini F. In vitro analysis of doravirine activity on HIV-1 clones harboring multiple NNRTI resistance mutations. Abstract #PS5/6,17th EACS 2019.

Sax P, Pozniak A, Montes M. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial, Lancet 2017, 390: 2073-2082.

Scherrer A, von Wyl V, Yang W, et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15-Year prospective cohort analysis. Clin Infect Dis 2016a, 62:1310-1317.

Scherrer A, Böni J, Yang W, et al. Rate of Transmitted Integrase Inhibitor Resistance Mutations Remains Very Low in the SHCS. Abstract 72, 25th IHDRW.

Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003, 17:1258-61.

Schuurmann R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in human immodeficiency virus typ 1 RNA load and appearance of drug-restistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). J Inf Dis 1995, 171: 1411-1419.

Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, Albrecht MA, Katzenstein DA. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. AIDS 2004, 18: 1781-5.

Sista PR, Melby T, Davison D, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. AIDS 2004, 18:1787-94.

Simon B, Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, et al. HIV coreceptor tropism in antiretroviral treatment-naive patients newly diagnosed at a late stage of HIV-Infection. AIDS 2010, 24:2051-2058.

Skrabal K, Low AJ, Dong W, et al. Determining human immunodeficiency virus coreceptor use in a clinical setting: degree of correlation between two phenotypic assays and a bioinformatic model. J Clin Microbiol 2007, 45:279-84.

Spinner CD, Boesecke C, Zink A, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): A review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. Infection 2016, 44:151-158.

Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, et al; Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. Clin Infect Dis 2010, 50:605-12.

Stoll M., Braun P., Wiesmann F, et al. Development of integrase inhibitor resistance under first-line treatment with bictegravir. Abstract P125, virtual HIV Glasgow 2020.

Swenson L, Mo T, Dong W, et al. Deep Sequencing to Infer HIV-1 Co-Receptor Usage: Application to Three Clinical Trials of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients. JID 2011:203, 237-45.

Symons J, Vandekerckhove L, Paredes R, et al. Impact of triplicate testing on HIV genotypic tropism prediction in routine clinical practice. Clin Microbiol Infect 2012, 18:606-12.

Tsiang M, Jones G, Goldsmith J, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. Antimicrob Agents Chemother 2016, 60: 7086-7097.

Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. AIDS 2002, 16:209-18.

Underwood M, St Clair M, Ross L, et al. Cross-resistance of clinical samples with K65R, L74V, and M184V Mutations. Abstract 714, 12th CROI 2005.

Underwood M, Vavro C, Haney R, et al. Epidemiology of Dolutegravir (DTG) Resistance in ~700 RAL-Resistant Isolates. Antiviral Therapy 2013a, 18 Suppl 1: A108 (Abstract 85).

Underwood M, Dudas K, Horton J, et al. Analysis and characterization of treatment-emergent resistance in ART-experienced, integrase inhibitor-naïve subjects with Dolutegravir (DTG) vs Raltegravir (RAL) in SAILING (ING111762). Antiviral Therapy 2013b, 18 Suppl 1: A29 (Abstract 21).

Underwood M, DeAnda F, Dorey D, et al. Resistance post week 48 in ART-experienced, integrase inhibitor-naïve subjects with Dolutegravir (DTG) vs. Raltegravir (RAL) in SAILING (ING111762). Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases 2015_5 (Abstract 6).

Underwood M, Osiyemi O, Rubio R, et al. Archived resistance and response to <40 c/ml and TND – DTG/3TC FDC at week 48 in SALSA. Abstract 481, virtual CROI 2022.

Vandekerckhove LPR, A M J Wensing AMJ, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. Lancet Infect Dis 2011, 11:394-407.

Van Wesenbeeck L, Rondelez E, Feyaerts M, et al. Cross-resistance profile determination of two second-generation HIV-1 integrase inhibitors using a panel of recombinant viruses derived from raltegravir-treated clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2011, 55:321-5.

Verhofstede C, Vandekerckhove L, Eygen V, et al. CXCR4-using HIV type 1 variants are more commonly found in peripheral blood mononuclear cell DNA than in plasma RNA. J AIDS 2009, 50(Suppl 2):126-36.

Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. AIDS 2010, 24:503–514.

Visseaux B, Assoumou L, Mahjoub N, et al. Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence? J Antimicrob Chemother. 2020, 75(1):183-193.

Weber J, Chakraborty B, Weberova J, et al. Diminished replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates harboring the K65R mutation. J Clin Microbiol 2005, 43: 1395-400.

Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, et al. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of HIV type 1 genetic backbones. Antimicrob Agents Chemother 2005, 49:3816-24.

Wensing A, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Topics Antivir Med 2022, 30 (4).

Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. J Virol 2007, 81:2359-71.

White E, Smit E, Churchill D, et al. No Effect of HIV-1 Subtype C on Virological Failure Rate With First-Line TDF Regimens. Abstract 484, CROI 2016.

White K, Kulkarni R, Miller MD; Analysis of early resistance development at the first failure timepoint in elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-treated patients, J. Antimicrob. Chemother 2015, 70: 2632-2638.

White K, Margot NA, Ly JK, et al. A combination of decreased NRTI incorporation and decreased excision determines the resistance profile of HIV-1 K65R RT. AIDS 2005, 19:1751-60.

Wiese N, Müller H, Hingst K, et al. Primary resistance mutations and polymorphisms in gp41-sequences of HIV-1 B-and non-B subtypes from Fuzeon-naïve patients. Abstract P174, 10. Deutscher und 16. Österreichischer AIDS Kongress 2005.

Wiesmann F, Vachta J, Ehret R, et al. The L76V mutation in HIV-1 protease is potentially associated with hypersusceptibility to protease inhibitors Atazanavir and Saquinavir: is there a clinical advantage? AIDS Res Ther 2011, 8:7.

Wijting I,, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: a randomized clinical trial. Abstract 451LB, CROI 2017.

Wilson JW. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care. AIDS Read 2003, 13:25-38.

Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. Lancet Infect Dis 2011, 11:363-71.

Wohl D, Pozniak A, Workowski K, et al. B/F/TAF Five-Year Outcomes in Treatment-Naïve Adults. Abstract 494, virtual CROI 2022.

Woollard SM, Kanmogne GD. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. Drug Des Devel Ther 2015, 9:5447-68.

Xu HT, Colby-Germinario SP, Asahchop EL, et al. Effect of mutations at position E138 in HIV-1 reverse transcriptase and their interactions with the M184I mutation on defining patterns of resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors rilpivirine and etravirine. Antim Ag Chemoth 2013,57:3100-9.

Xu L, Pozniak A, Wildfire A, et al. Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41. Antimicrob Agents Chemother 2005, 49:1113-9.

Yang H, Ito F, Wolfe A, et al. Understanding the structural basis of HIV-1 restriction by the full length double-domain APOBEC3G. Nat Commun 2020, 11: 632.

TEIL 3

AIDS

7. Opportunistische Infektionen (OI)

CHRISTIAN HOFFMANN

In den westlichen Industrieländern sind opportunistische Infektionen (OI) heute selten geworden. Die Inzidenzen sind heute, verglichen mit Mitte der 90er Jahre, auf weniger als ein Zehntel zurückgegangen (Brooks 2009, Buchacz 2017). Doch die antiretrovirale Therapie hat auch den Verlauf der OI erheblich verändert. Während früher die Überlebenszeit nach der ersten AIDS-Erkrankung selten mehr als drei Jahre betrug, gibt es mittlerweile Menschen, die dreißig Jahre und länger mit AIDS leben. Eine eigene Studie verdeutlicht dies: Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer zerebralen Toxoplasmose in den Jahren 1990–1993 noch 7 %, lag sie 1994–1996 bereits bei 29 %. Seit 1997 ist sie auf 78 % gestiegen (Hoffmann 2007). Kaum noch jemand stirbt an AIDS.

Etwa 70–90 % der Menschen, die heute noch an AIDS erkranken, sind zum Zeitpunkt der OI nicht antiretroviral behandelt, ein beträchtlicher Teil wusste nichts von seiner HIV-Infektion. Oft kommen diese sehr spät zum Arzt, später noch als früher und meist in einem bedrohlichen Zustand. AIDS bleibt schon deswegen lebensgefährlich, und eine schwere PCP wird nicht weniger bedrohlich dadurch, dass sich die langfristige Prognose gebessert hat. Die akute Gefahr bleibt. Es bleibt wichtig, sich auch heute noch gut mit Diagnostik und Therapie der OI auszukennen.

Trotz vieler Fortschritte sind längst nicht alle Probleme gelöst. So sind einige Infektionen wie PML oder Kryptosporidiose immer noch kaum behandelbar, bei anderen (TB!) gibt es Resistenzprobleme. Auch heute noch ist die Mortalität einer PML in etwa mit der eines Non-Hodgkin-Lymphoms vergleichbar (ART-CC 2009). Durch ART wird nicht immer alles sofort besser, manches durch Immunrekonstitution und atypische Verläufe sogar komplizierter. Dem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) wurde deswegen ein Unterkapitel gewidmet.

Bei vielen OI gibt es zudem immer wieder diagnostische Probleme. Wer den Keim nicht kennt, sieht ihn nicht! Man kann nur empfehlen, Untersuchungsmaterial an die Referenzlabore zu schicken (Listen sind in der Sektion Service auf der Website des Robert-Koch-Instituts zu finden: http://www.rki.de) und sich Rat in einer Schwerpunktpraxis oder in einem HIV-Zentrum zu holen.

Als erste Regel gilt auch heute bei fast allen OI: Je schlechter der Immunstatus, desto früher invasive Diagnostik! Man sollte nicht der Versuchung erliegen, den Betroffenen unangenehme Untersuchungen ersparen zu wollen. Wenn man nichts findet, muss die Diagnostik wiederholt werden. Die Therapie muss rasch beginnen.

Die zweite Regel lautet: Viele OI können meist ausgeschlossen werden, wenn der Immunstatus bekannt sind. Tabelle 1 zeigt Richtwerte für CD4-Zellen.

Die dritte Regel: Bei einer OI sollte so schnell wie möglich, wenn noch nicht geschehen, mit ART begonnen werden. Eine Immunrekonstitution ist der beste Schutz vor Rezidiven. Bei Infektionen wie der PML oder Kryptosporidien, für die keine spezifische Therapie existiert, ist die ART die einzige Hoffnung. Es darf keine Zeit verschenkt werden. Aber auch bei PCP oder Toxoplasmose ist ein rascher Beginn wichtig.

Tabelle 1: CD4-Schwellenwerte, oberhalb derer bestimmte AIDS-Erkrankungen unwahrscheinlich sind. Die CD4-Zellen geben nur Richtwerte an, Ausnahmen sind möglich.

Ohne Grenze	Kaposi-Sarkom, Lungen-TBC, HZV, bakterielle Pneumonie, Lymphom
Ab <250/µl	PCP, Soor-Ösophagitis, PML, HSV
Ab <100/µl	Zerebrale Toxoplasmose, HAND, Miliar-Tbc
Ab <50/µl	CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose, Kryptokokkose

Obwohl die OI-Therapie nicht ohne Toxizitäts- und Interaktionsprobleme ist – die Auswahl an antiretroviralen Substanzen ist größer geworden, auf Nebenwirkungen kann reagiert werden. In ACTG A5164 wurden 282 PatientInnen mit einer akuten OI (63 % PCP) randomisiert, entweder sofort oder nach Beendigung der OI-Therapie mit der ART zu beginnen (Zolopa 2009). Nach 48 Wochen waren in der sofort behandelten Gruppe signifikant weniger Todes- und neue AIDS-Fälle aufgetreten. Das Risiko, die ART umstellen zu müssen, war unter Sofort-ART zwar etwas erhöht, nicht jedoch die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder IRIS-Fälle. ACTG A5164 liefert somit klare Argumente für den sofortigen ART-Beginn bei PCP. Aber gilt dies auch für andere OIs? Wahrscheinlich nicht für alle (Lawn 2011): die Ergebnisse zweier randomisierter Studien, die bei Kryptokokkenmeningitis (Makadzange 2010) und bei der tuberkulösen Meningitis (Török 2011) ungünstige Effekte durch eine frühe ART ergeben hatten, sprechen jedenfalls dagegen – siehe auch *ART*-Kapitel zu den Late Presentern.

Im Folgenden soll eine praktisch relevante Übersicht gegeben werden, bei der auf „Kolibris" verzichtet wird. Die Literaturangaben beschränken sich meist auf interessante Reviews und randomisierte Studien. Wem das nicht reicht, der kann sich die fast 600 Seiten starken, ständig aktualisierten OI-Guidelines der amerikanischen NIH herunterladen: https://clinicalinfo.hiv.gov.

Übersichten zu OI

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. Clin Infect Dis 2009, 48:1138-51

Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 1997, 11:1731-8.

Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, et al. HIV-associated opportunistic infections—going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. Clin Inf Dis 2009, 48:609–611

Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. J Infect Dis 2016, 214:862-72.

Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses. Clin Microbiol Infect 2007, 13:510-5.

Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002, 137:239-50.

Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. Curr Opin Infect Dis 2011, 24:34-42.

Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA 1999, 282: 2220-6.

Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. Clin Infect Dis 2010, 50:1532-8.

McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. AIDS 1999, 13:1687-95.

Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. Lancet 1998, 351: 228-230.

Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. CID 2011, 52:1374-83.

Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS 2009, 4:e5575.

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Diese interstitielle Pneumonie, an der in den Anfangsjahren der HIV-Epidemie ein Großteil der PatientInnen starb, wird durch Pneumocysten verursacht. In den letzten Jahren hat das Wissen um diesen Erreger vor allem durch DNA-Analysen deutliche Fortschritte gemacht (Review: Thomas 2004). Lange als Protozoen gehandelt, werden Pneumocysten heute den Pilzen zugeordnet (Edman 1988). In den 90er Jahren wurde deutlich, dass jeder Wirt, ob Ratte, Affe oder Mensch, seine spezifischen Pneumocysten besitzt. Klar wurde auch, dass die Spezies *Pneumocystis carinii*, 1910 von dem Italiener Antonio Carini beschrieben, nur bei Ratten vorkommt. Die den Menschen befallende Spezies wurde daher von *P. carinii* in *P. jiroveci* umbenannt (nach dem tschechischen Parasitologen Otto Jirovec). Bei der Pneumonie wurde das „carinii" gestrichen, dafür blieb die Abkürzung PCP (Stringer 2002).
Die PCP bleibt weltweit einer der häufigsten OI (Mussini 2008, Buchacz 2016). Von 270 „Late Presentern", die sich 2009-2013 im Berliner AVK vorstellten, hatten 91 (34 %) eine PCP (Tominski 2017). Es erkranken vor allem Menschen, die nichts von ihrer HIV-Infektion wissen. Unter jenen mit bekannter HIV-Infektion ist kaum einer antiretroviral behandelt, oft ist die Adhärenz reduziert (Denis 2014).
Die PCP ist eine gefährliche Erkrankung. Sie erfordert nicht selten eine maschinelle Beatmung und hat auch heute noch eine Letalität von bis zu 10 % (Llibre 2013). Ältere haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ebenso PatientInnen mit schlechter BGA und niedrigem Hämoglobin (Miller 2010). Die früher häufigen Rezidive sind heute dank ART und Prophylaxe selten geworden. Durch Narbenbildung kann eine Neigung zu rezidivierenden Pneumothoraces zurückbleiben. Selten kann eine PCP auch als Immunrekonstitutionssyndrom auftreten (siehe unten). Extrapulmonale oder disseminierte Pneumocystis-Infektionen sind mittlerweile Raritäten.

Klinik

Die klassische Symptomen-Trias besteht aus trockenem Reizhusten, subfebrilen Temperaturen und einer langsam progredienten Belastungsdyspnoe (gezielt fragen! Atemfrequenz?). Anders als bei HIV-Negativen mit PCP ist ein subakuter Verlauf typisch (Review: Salzer 2018). Oft ist so schon die Abgrenzung bakterieller Pneumonien (produktiver Husten und eher keine Luftnot, akut hohes Fieber und Schmerzen!) möglich. Oft besteht ein Mundsoor. Ein Gewichtsverlust in den Wochen zuvor ist ebenfalls häufig. Bei insuffizienten Prophylaxen (selten) kann die Symptomatik noch subtiler sein. Oft vergehen Wochen, manchmal sogar Monate, bis die Diagnose gestellt wird. Wichtig ist, dass die Dekompensation – wie bei allen interstitiellen Pneumonien – meist rascher als erwartet eintritt. Nicht selten werden die Betroffenen nach wochenlanger, hausärztlicher Antibiotikatherapie (auch Breitbandantibiotika helfen nicht!) abrupt beatmungspflichtig. Jeder Fall mit deutlicher Belastungsdyspnoe gehört sofort ins Krankenhaus.

Diagnostik

Beim klinischen Verdacht (Atemfrequenz? Unauffällige Auskultation? Mundsoor?) sollte unverzüglich ein Röntgen-Thorax sowie, wenn möglich, ein HR-CT der Lunge veranlasst werden. Im Röntgenbild findet sich oft ein relativ charakteristisches Bild mit schmetterlingsförmiger (sich beidseits von hilär ausbreitend), interstitieller Zeichnungsvermehrung. In den Frühstadien sind Mittel- und Unterfelder betont, zystische Veränderungen kommen vor. Die meist unscharfen, diffusen Veränderungen sind im HR-CT besser zu sehen, zudem lassen sich andere pulmonale Infektionen relativ sicher abgrenzen (Hidalgo 2003).

Doch auch wenn im CT nichts Pathologisches zu sehen ist, ist ein rascher Therapiebeginn auch ohne sichere Diagnose gerechtfertigt – vor allem bei der klassischen Symptom-Trias, niedrigen CD4-Zellen und fehlender Prophylaxe. Fast immer besteht schon früh eine respiratorische Partialinsuffizienz, die durch eine BGA objektiviert werden sollte. Die LDH ist oft erhöht und eignet sich bedingt als Verlaufsparameter – sie reflektiert, wenn auch unscharf, die Schwere der PCP. Das CRP bleibt dagegen meist normal, sofern nicht begleitende Infektionen bestehen.

Sputumproben helfen meist nicht weiter, so dass fast immer eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) erforderlich ist. Mit der BAL werden auch Koinfektionen (CMV, Pneumokokken) rechtzeitig diagnostiziert. Zu beachten ist, dass sich eine respiratorische Insuffizienz durch die BAL verschlechtern kann. Die Erreger werden immer noch meist mit Immunfloureszenz-Tests, in einigen Labors auch inzwischen mit der sehr sensitiven PCR (Sasso 2016). Meist bleiben Pneumocysten noch Tage nach Therapiebeginn nachweisbar, weshalb nicht auf die BAL gewartet werden sollte. Es empfiehlt sich, Material an erfahrene Labors zu schicken und diesen den Verdacht explizit mitzuteilen, weil Pneumocysten leicht übersehen werden.

Ein neuer Ansatz ist die Messung von Beta-D-Glucan, einem Bestandteil der Zellwand bei Pilzen. Sie hat sich allerdings bislang nicht als diagnostischer Marker etablieren können (Del Corpo 2020).

Therapie

Allgemeines

Bei klinischem Verdacht sollte die PCP-Therapie sofort begonnen werden. Bei leichter PCP (BGA: PO2 >70–80 mm Hg) kann ambulant behandelt werden, in sehr leichten Fällen auch mit oraler Medikation. In Zusammenarbeit mit einem kompetenten HIV-Pflegedienst ist dies oft möglich. Wenn eine solche Überwachung nicht realisierbar ist oder bei respiratorischer Verschlechterung ist eine sofortige stationäre Einweisung ratsam. Falls eine Beatmung erforderlich wird, ist die Prognose auch heute noch schlecht (Crothers 2005, Walzer 2008). Möglicherweise sind nichtinvasive Techniken (CPAP), sofern früh begonnen, günstiger. Insbesondere Pneumothoraces können so verhindert werden (Confalonieri 2002).

Während bei ART-naiven PatientInnen bislang meist mit der ART gewartet wurde, bis die PCP auskuriert war, zeigte eine randomisierte Studie Vorteile eines zügigen Beginns (Zolopa 2009, siehe oben). In der IDEAL-Studie wurden keine Unterschiede gesehen, allerdings war die Fallzahl klein (Schäfer 2019). Auch eine retrospektive Studie zeigte ein verbessertes Überleben, wenn noch im Krankenhaus mit ART begonnen worden war (Morris 2003). Mögliche kumulative Toxizitäten und Allergien, die zum Absetzen sowohl der PCP-Therapie als auch der ART führen können (Watson 2002), können heute meist vermieden werden.

Medikamente

Die PCP-Akuttherapie dauert 21 Tage, Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol, die Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim. Die Dosierung von 3 x 3 Tabletten zu 960 mg ist nur in leichten Fällen sinnvoll, sie wird oft gastrointestinal mäßig vertragen. Zu niedrigeren Dosen gibt es Fallberichte, allerdings keine kontrollierten Studien (Thomas 2009). In schweren Fällen sollte stationär und intravenös therapiert werden. Wegen einer möglichen Verschlechterung, die wahrscheinlich durch das schaumige Zerplatzen der Pneumocysten in den Alveolen entsteht, sollte immer adjuvant 1 mg/KG Prednison (täglich, verteilt auf 1–2 Gaben) über 5–10 Tage zusätzlich gegeben werden. Keine Angst vor Steroiden, vor allem bei schlechter BGA! Mehrere Reviews fanden einen Benefit (Briel 2016, Wang 2016). Bei schwerer PCP

halbiert sich so das Mortalitätsrisiko, es werden weniger Fälle beatmungspflichtig (Briel 2006). Eine klinische Verschlechterung während der ersten Woche ist trotzdem nicht ungewöhnlich. Die Initialtherapie sollte frühestens nach einer Woche und erst nach Ausschluss von Koinfektionen (CMV!) überdacht werden.
Unter den hohen Cotrimoxazol-Dosen werden mindestens dreimal wöchentlich Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte und Transaminasen kontrolliert. Wesentliches Problem neben der Myelotoxizität sowie Leber- und Nierenproblemen ist vor allem ein meist in der zweiten Therapiewoche auftretendes Arzneimittelexanthem, das oft von Drug-Fever begleitet wird. Die Häufigkeit liegt bei bis zu 30 % (Fisk 2009) – täglich nach Hautveränderungen fahnden! Man kann bei einem solchen Exanthem versuchen, einen oder zwei Tage zu pausieren, um dann unter Antihistaminika und Steroiden mit der halben Dosis weiterzumachen. Andernfalls muss Cotrimoxazol beendet und durch die Alternativtherapien ersetzt werden.
Alle Alternativen zum Cotrimoxazol sind weniger wirksam. Bei Unverträglichkeit oder bekannter Sulfonamid-Allergie wird als zweite Wahl Pentamidin intravenös empfohlen, das zunächst während der ersten Tage in einer Art Induktionstherapie (200–300 mg in 500 ml 5 % Glukose oder 0,9 % NaCl), ab Tag 6 dann in der halben Dosis gegeben wird. Diese Therapie ist sehr toxisch, schwere Entgleisungen der Elektrolyte und des Blutzuckers (sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien) sind möglich, ebenso Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen. Blutzucker, Elektrolyte und Nierenwerte sollten täglich kontrolliert werden.
In sehr leichten Fällen einer PCP kann eine rein inhalative Therapie mit täglichen Inhalationen von Pentamidin (täglich 300–600 mg über drei Wochen) versucht werden (Arasteh 1990, Montogomery 1995). Allerdings sind die Erfahrungen nicht immer positiv (Conte 1990, Soo 1990), und die US-Guidelines raten von der inhalativen Akuttherapie ab. Statt Pentamidin ist auch Atovaquon-Suspension oder eine Kombination aus Clindamycin und Primaquin möglich. Daten gibt es allerdings nur für leichte bis mittelschwere Fälle (Hughes 1993, Dohn 1994, Toma 1998). Primaquin ist in Deutschland nur über internationale Apotheken erhältlich. Einer Metaanalyse zufolge hat Clindamycin plus Primaquin nach Versagen von Cotrimoxazol die besten Erfolgsaussichten (Benfield 2008). Es scheint besser zu sein als Pentamidin (Helweg-Larsen 2009), allerdings besteht die Gefahr einer hämolytischen Anämie (G6PD-Mangel ausschließen). Auch Caspofungin scheint eine Wirkung auf Pneumocysten zu haben. Ob es in schweren Fällen (Beatmung) zur Initialtherapie hinzugefügt werden soll, bleibt indes unklar. Eine große retrospektive Kohorte aus China fand klinische Vorteile durch die Kombination aus Cotrimoxazol und Caspofungin (Tian 2021), eine andere jedoch nicht (Huang 2022).
In den letzten Jahren haben wir alternative Substanzen selten benutzt. Zehn Tage Initialtherapie mit Cotrimoxazol schafft man fast immer, und meist geht es dann schon deutlich besser. Wenn zwischen dem 10. und 14. Tag Exanthem oder Toxizität ein Absetzen erzwingen, wird die dritte Woche der Akuttherapie mit täglichen Pentamidin-Inhalationen bestritten. Eine Studie dazu ist allerdings nicht in Sicht.

Prophylaxe

Menschen mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl (oder <14 % der Gesamtlymphozytenzahl) sind gefährdet und brauchen eine Prophylaxe, im Idealfall Cotrimoxazol. Die tägliche Gabe ist möglicherweise etwas wirksamer als die dreimal wöchentliche (El Sadr 1999). Ein Einschleichen über 14 Tage soll Allergien verhindern, ist allerdings umständlich (Para 2000). Bei moderater Allergie auf Cotrimoxazol ist eine Desensibilisierung möglich (Leoung 2001), sie sollte durchaus versucht werden. Zwar sind Dapson und Pentamidin-Inhalation fast gleich effektiv (Bozzette 1995, Bucher 1997), doch verhindert eine Cotrimoxazol-Prophylaxe besser bakterielle Infektionen

wie Enteritiden und Pneumonien (DiRienzo 2002). Wichtiger noch: Cotrimoxazol schützt auch sicher vor einer Toxoplasmose. Mit der Cotrimoxazol-Suspension für Kinder kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen langsam von 12.5, 25, 37.5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden. In einer Studie an fast 200 Personen kam es so zu keiner schweren Allergie, wohl aber zu einer Reduktion von Fieber und Kopfschmerzen. Rund drei Viertel können sich so an Cotrimoxazol wieder „gewöhnen". Es sollte jedoch acht Wochen bis zur Re-exposition gewartet werden (Leoung 2001).

Therapie und Prophylaxe der PCP (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Schwere bis mittelschwere PCP	Cotrimoxazol	Cotrim-ratiopharm® 3 x 5–6 Amp. à 480 mg **plus** Decortin H® 40 – 40 – 0 mg (5–10 Tage, ca 1 mg/KG)
Leichte PCP	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 3 x 3 Tbl. à 960 mg
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat® 200–300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis. Leichte Fälle: tägliche Inhalation mit 300 mg
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5–10 ml (2 x 750–1500 mg)
	Clindamycin + Primaquin	Sobelin® 3–4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. plus Primaquin 1 Tbl à 30 mg
Prophylaxe		Ab <200 CD4-Zellen/µl, nach PCP-Episode
Mittel der Wahl	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg oder Cotrim forte® 3 x 1 Tbl. à 960 mg/Woche
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat®-Inhalation 300 mg 1–2 x / Monat
	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Woche **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Woche
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5 ml (2 x 750 mg)

Monatliche Pentamidin-Inhalationen sind eine gut verträgliche Alternative. Gelegentlich besteht Husten, selten kann ein Asthma-Anfall, sehr selten ein Pneumothorax entstehen. Inhaliert werden sollte mit einem geeigneten Inhalationssystem (z. B. Respirgard II®, kein Pariboy®!) und nach Gabe eines die Bronchien erweiternden β-Sympathomimetikums (Berotec Spray®). Die früher übliche Loading-Dosis (3 x 300 mg in den ersten 5 Tagen) wird heute nicht mehr überall angewendet. Bei Lungenerkrankungen sind Inhalationen wahrscheinlich weniger wirksam. Alle weiteren Optionen sind problematisch. Dapson wird gastrointestinal eher schlecht vertragen, ist relativ myelotoxisch und führt überdies häufig zu LDH-Erhöhungen. Die LDH, ein wichtiger diagnostischer Parameter, ist dann nicht verwertbar (Ioannidis 1996). Atovaquon war in zwei Multicenterstudien ähnlich effektiv wie Cotrimoxazol, Dapson und Pentamidin (El-Sadr 1998, Chan 1999) und gilt seither als Alternative. Der Saft ist besser verträglich als die Tabletten (Rosenberg 2001). Wesentlicher Nachteil ist der hohe Preis (rund 1.000 Euro/Monat).

PCP-Prophylaxen können unter ART abgesetzt werden, sofern mindestens 200 CD4-Zellen/µl über wenigstens drei Monate erreicht wurden (Metaanalyse: Costiniuk 2011). Nur vereinzelt wurden PCP-Fälle nach Absetzen bei mehr als 200 CD4-Zellen/µl beschrieben (Degen 2002, Mussini 2003). Wenn die Viruslast gut supprimiert ist, sind 200 CD4-Zellen/µl wahrscheinlich nicht nötig. Auch in der großen COHERE-Datenbank war das Risiko extrem niedrig, sobald die Viruslast zweimal unter 400 HIV-RNA-Kopien lag (Atkinson 2021), so dass in diesen Fällen die

Prophylaxen wohl auch abgesetzt werden können. Kontrollierte Studien gibt es freilich nicht. Durch das Absetzen werden nicht nur Nebenwirkungen und Kosten reduziert, sondern auch Resistenzen verhindert.

Resistenzproblematik, aktuelle Kontroversen

Auch an Pneumocysten ist der weltweite Cotrimoxazol-Einsatz nicht spurlos vorübergegangen (Martin 1999). Sulfa-Resistenzen scheinen zuzunehmen (Helweg-Larsen 1999), ein negativer Effekt auf die Therapie bleibt allerdings unklar (Review: Matos 2010). In Deutschland sind Resistenzen bislang selten (Suárez 2017).
Genomanalysen zufolge ist die PCP oft eine Neuinfektion und keine Reaktivierung (Wakefield 2003). Als Reservoire kommen asymptomatische Menschen mit HIV in Frage, bei denen häufig Pneumocysten nachgewiesen werden, aber auch HIV-negative PatientInnen unter Steroiden und manifest an einer PCP Erkrankte. Es gibt inzwischen viele Berichte nosokomialer Ausbrüche (Le Gal 2012, Sassi 2012). Eine Isolierung von PCP-Fällen wird jedoch nicht allgemein empfohlen (Thomas 2004).
Pneumocysten verursachen nicht immer manifeste Pneumonien: bei vielen Immungesunden liegt lediglich eine „Kolonisation" vor (Ponce 2010, Vargas 2010). Dieser wird mittlerweile auch eine Rolle bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen zugeschrieben (Morris 2008). Auch kann sie ein Reservoir für Ausbrüche darstellen (Le Gal 2012).

Literatur

Arasteh K, Heise W, L'age M. Treatment of mild to moderately severe pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. Med Klin 1990, 85 Suppl 2:260-3.

Atkinson A, Zwahlen M, Barger D, et al. Withholding Primary Pneumocystis Pneumonia Prophylaxis in Virologically Suppressed Patients With Human Immunodeficiency Virus: An Emulation of a Pragmatic Trial in COHERE. Clin Infect Dis 2021, 73:195-202

Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J. Second-Line Salvage Treatment of AIDS-Associated Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Case Series and Systematic Review. J AIDS 2008.

Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. MMWR Recomm Rep 2004, 53(RR-15):1-112.

Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. N Engl J Med 1995, 332:693-9.

Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV-infection. Cochrane Database Syst Rev 2006, 19;3:CD006150. Review.

Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. J Infect Dis 2016, 214:862-72..

Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J AIDS Hum Retrovirol 1997, 15:104-14.

Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aero-solized pentamidine for prevention of PCP in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. J Infect Dis 1999, 180:369-76.

Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia. Intensive Care Med 2002, 28:1233-8.

Conte JE Jr., Chernoff D, Feigal DW Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating PCP in AIDS. A randomized trial. Ann Intern Med 1990, 113:203-9.

Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/μL and virologic suppression: a systematic review. PLoS One 2011, 6:e28570.

Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia containing Pneumocystis jirovecii dihydropteroate synthase gene mutations. AIDS 2005, 19:801-5.

Del Corpo O, Butler-Laporte G, Sheppard DC, et al. Diagnostic accuracy of serum (1-3)-β-D-glucan for Pneumocystis jirovecii pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020, 26:1137-1143.

Degen O, van Lunzen J, Horstkotte MA, Sobottka I, Stellbrink HJ. Pneumocystis carinii pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. AIDS 2002, 16:1433-4.

Denis B, Guiguet M, de Castro N, et al. Critical importance of long-term adherence to care in HIV infected patients in the cART era: new insights from Pneumocystis jirovecii pneumonia cases over 2004-2011 in the FHDH-ANRS CO4 cohort. PLoS One 2014, 9:e94183

DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:89-94.

Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994;121:174-80.

Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. Nature 1988, 334:519-522.

El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of PCP in HIV-infected persons. Clin Infect Dis 1999, 29:775-783.

El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. N Engl J Med 1998, 339:1889-95.

Fisk M, Sage EK, Edwards SG, Cartledge JD, Miller RF. Outcome from treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia with co-trimoxazole. Int J STD AIDS 2009, 20:652-3.

Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated Pneumocystis jirovecii pneumonia: a tri-centre cohort study. J Antimicrob Chemother 2009, 64:1282-90.

Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, Lundgren JD, Lundgren B. Effects of mutations in Pneumocystis carinii dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated PCP. Lancet 1999, 354:1347-51.

Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non-Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. Eur Radiol 2003, 13:1179-84.

Huang Y, He X, Chen H, et al. No Statistically Apparent Difference in Antifungal Effectiveness Observed Among Trimethoprim/Sulfamethoxazole Plus Clindamycin or Caspofungin, and Trimethoprim/Sulfamethoxazole Monotherapy in HIV-Infected Patients with Moderate to Severe Pneumocystis Pneumonia: Results of an Observational Multicenter Cohort Study. Infect Dis Ther 2022, 11:543-557.

Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 1993, 328:1521-7.

Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of Pneumocystis carinii prophylactic regimens. Arch Intern Med 1996, 156:177-88.

Le Gal S, Damiani C, Rouillé A, et al. A cluster of Pneumocystis infections among renal transplant recipients: molecular evidence of colonized patients as potential infectious sources of Pneumocystis jirovecii. Clin Infect Dis 2012, 54:e62-71.

Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole dose escalation versus direct rechallenge for PCP prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. JID 2001, 184:992-7.

Llibre JM1, Revollo B, Vanegas S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-1-infected patients in the late-HAART era in developed countries. Scand J Infect Dis 2013, 45:635-44.

Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. J Infect Dis 1999, 180:1809-18.

Matos O, Esteves F. Epidemiology and clinical relevance of Pneumocystis jirovecii Frenkel, 1976 dihydropteroate synthase gene mutations. Parasite 2010, 17:219-32.

Miller RF, Evans HE, Copas AJ, Huggett JF, Edwards SG, Walzer PD. Seasonal variation in mortality of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2010, 21:497-503.

Montgomery AB, Feigal DW Jr., Sattler F, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for Pneumocystis carinii in AIDS. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1068-74.

Morris A, Sciurba FC, Norris KA. Pneumocystis: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? COPD 2008;5:43-51.

Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe Pneumocystis carinii pneumonia. AIDS 2003, 17:73-80.

Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. AIDS 2008, 22:2461-9.

Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. Clin Infect Dis 2003, 36:645-51.

Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. J AIDS 2000, 24:337-43.

Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, Vargas SL. Pneumocystis colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. Clin Infect Dis 2010, 50:347-53.

Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. AIDS 2001, 15:211-4.

Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, Alanio A, Lange C. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. Respiration. 2018 Apr 10.

Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, et al. Outbreaks of Pneumocystis Pneumonia in 2 Renal Transplant Centers Linked to a Single Strain of Pneumocystis: Implications for Transmission and Virulence. Clin Infect Dis 2012 Mar 19. [Epub ahead of print]

Sasso M, Chastang-Dumas E, Bastide S, et al. Performances of Four Real-Time PCR Assays for Diagnosis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia. J Clin Microbiol 2016, 54:625-30.

Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, et al. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, Pneumocystis jirovecii-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). AIDS Res Ther 2019, 16:34

Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. A randomized trial. Ann Intern Med 1990;113:195-202.

Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans. Emerg Infect Dis 2002, 8:891-6.

Suárez I, Roderus L, van Gumpel E, et al. Low prevalence of DHFR and DHPS mutations in Pneumocystis jirovecii strains obtained from a German cohort. Infection 2017, 45:341-347.

Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. NEJM 2004, 350: 2487-98.

Thomas M, Rupali P, Woodhouse A, Ellis-Pegler R. Good outcome with trimethoprim 10 mg/kg/day-sulfamethoxazole 50 mg/kg/day for Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV infected patients. Scand J Infect Dis 2009,17:1-7.

Tian Q, Si J, Jiang F, et al. Caspofungin combined with TMP/SMZ as a first-line therapy for moderate-to-severe PCP in patients with human immunodeficiency virus infection. HIV Med 2021, 22:307-313.

Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe PCP in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). Clin Infect Dis 1998, 27:524-30.

Tominski D, Katchanov J, Driesch D, et al. The late-presenting HIV-infected patient 30 years after the introduction of HIV testing: spectrum of opportunistic diseases and missed opportunities for early diagnosis. HIV Med 2017, 18:125-132. doi: 10.1111/hiv.12403. Epub 2016 Aug 1.

Vargas SL, Pizarro P, López-Vieyra M, et al. Pneumocystis colonization in older adults and diagnostic yield of single versus paired noninvasive respiratory sampling. Clin Infect Dis 2010, 50:e19-21.

Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF. Limited asymptomatic carriage of pneumocystis jiroveci in HIV-infected patients. J Infect Dis 2003, 187: 901-8.

Wang LI, Liang H, Ye LI, Jiang J, Liang B, Huang J. Adjunctive corticosteroids for the treatment of Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV: A meta-analysis. Exp Ther Med 2016, 11:683-687.

Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS 2009, 4:e5575.

Zerebrale Toxoplasmose

Wenngleich die Inzidenz im Vergleich zu den 90er Jahren auf weniger als ein Viertel gefallen ist (Abgrall 2001), bleibt die Toxoplasmose-Enzephalitis (TE) auch heute noch die wichtigste neurologische OI. Sie ist fast immer Folge einer Reaktivierung einer latenten Infektion mit *Toxoplasma gondii*, einem intrazellulären Parasiten, der Vögel, Säugetiere und Menschen befällt. Gut ein Drittel aller Menschen hat Antikörper (Wang 2017). Die Prävalenzen variieren allerdings erheblich und erreichen in Mitteleuropa bis zu 90 %. Toxoplasmen haben eine Affinität zum ZNS. Extrazerebrale Manifestationen (Herz, Muskulatur, Leber, Darm, Lunge) sind selten. Menschen, die heute erkranken, sind fast immer unbehandelte „Late Presenter". Die TE ist potentiell lebensbedrohlich, und die Therapie ist kompliziert. Neurologische Residualsyndrome mit Behinderungen (Hemiparesen!) oder Krampfneigung können zurückbleiben. In einer eigenen Kohorte war dies bei 37 % der Fall (Hoffmann 2007). Zu beachten ist außerdem, dass Rezidive wegen der intrazerebralen Persistenz auch noch nach langer Zeit vorkommen. Mit ART hat sich die Prognose deutlich verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist seit 1997 auf 78 % gestiegen (Hoffmann 2007), scheint aber in den letzten Jahren zu stagnieren.

Klinik

Innerhalb weniger Tage können sich je nach Lokalisation der Herde fokale neurologische Defizite wie Paresen, Sprachprobleme oder Sensibilitätsstörungen entwickeln. Auch ein cerebraler Krampfanfall oder ein fieberhaftes Psychosyndrom mit Verwirrtheit können die ersten Symptome sein. Kopfschmerzen und gleichzeitig Fieber sind ebenfalls verdächtig, untypisch dagegen Meningismus. Zu beachten ist die Toxoplasma-Chorioretinitis, die bei Visusstörungen eine wichtige Differentialdiagnose zur CMV-Retinitis ist und auch isoliert vorkommt (Rodgers 1996).

Diagnostik

Oberhalb von 100 CD4-Zellen/µl ist eine TE selten, über 200 CD4-Zellen/µl eine Rarität (Bossi 1998). Unter 100 CD4-Zellen/µl ist immer mit ihr zu rechnen. Bei jedem fokalen neurologischen Defizit oder Krampfanfällen einer deutlich immungeschwächten Person sollte sofort ein CCT oder ein MRT des Kopfes veranlasst werden. Das MRT ist besser und macht fast immer mehr Herde sichtbar. Zu je einem Drittel finden sich entweder solitäre, mehrere (2–5) oder zahlreiche Herde. In etwa neun von zehn Fällen besteht ein ringförmiges Kontrastmittel-Enhancement, oft auch ein begleitendes Ödem. Gelegentlich kann es zu Einblutungen kommen.
Bei allen Herdbefunden in CCT oder MRT ist die TE die wahrscheinlichste Diagnose. Je mehr Herde, desto wahrscheinlicher wird sie. Auch „untypische" Herde sind immer noch häufiger als alle Differentialdiagnosen. Vor allem bakterielle Abszesse oder zerebrale Lymphome kommen in Frage, seltener auch PML, Infarkte, Tuberkulome und Kryptokokkome. Vor allem bei ungünstig gelegenen Herden ist vor einer Hirnbiopsie ein probatorischer Therapieversuch gerechtfertigt. Wenn sich die Symptomatik nicht innerhalb einer Woche bessert oder sich sogar verschlechtert, ist eine zügige stereotaktische Hirnbiopsie allerdings nicht zu vermeiden.
Im Liquor, der bei eindeutigen radiologischen Befunden (mehrere Herde mit Kontrastmittel-Enhancement) ebenfalls nicht zwingend untersucht werden muss, findet sich meist eine mäßige Pleozytose und ein leicht erhöhtes Gesamt-Eiweiß. Mit der Toxoplasma-PCR aus dem Liquor haben wir eher schlechte Erfahrungen gemacht. Die Spezifität ist hoch, die Sensitivität jedoch niedrig. Ein negativer Befund schließt die TE nicht aus.

Es sollte eine aktuelle Serologie vorliegen. Da bis zu 97 % der TE-PatientInnen IgG-Antikörper haben, macht ein negativer Befund, der bei Zweifeln in einem anderen Labor wiederholt werden sollte, die TE unwahrscheinlich. Ob die IgG-Titerhöhe eine diagnostische Hilfe ist, ist nicht validiert. Das IgM ist selten positiv, hilft also nicht weiter, ebenso wenig wie die PCR im Blut (Bretagne 2003).

Therapie

Die gängigen Kombinationen wirken zwar recht gut (Resistenzen sind bislang nicht überzeugend beschrieben), müssen jedoch in der Hälfte der Fälle wegen Nebenwirkungen – vor allem Allergien – umgestellt werden. In Kombination mit Pyrimethamin sind Sulfadiazin und Clindamycin weitgehend gleichwertig (Dannemann 1992), mit allerdings leichten Vorteilen für Sulfadiazin (Katlama 1996). Auch Cotrimoxazol kommt in Frage. Es gibt keinen Goldstandard (Hernandez 2017).
Wir empfehlen einen oralen Versuch mit Sulfadiazin und Pyrimethamin. Argumente für Clindamycin (statt Sulfadiazin) sind Sulfonamidallergie und Schwerkranke, bei denen die Pilleneinnahme unsicher ist. Die Allergierate bei Sulfadiazin ist allerdings beachtlich, auch gibt es immer wieder Lieferengpässe. Andererseits ist Clindamycin ebenfalls allergen und problematisch (pseudomembranöse Kolitis).
Für Pyrimethamin wird seit der ersten Studie (Leport 1988) während der ersten Tage eine so genannte „loading dose" propagiert. Ob sie notwendig ist, ist nicht bewiesen. Hierzulande werden meist 100 mg über drei Tage gegeben, gefolgt von 50 mg. Zu beachten ist, dass Pyrimethamin im Gegensatz zu Clindamycin auch bei intakter Bluthirnschranke wirkt. Wegen der Myelotoxizität von Pyrimethamin, das die Umwandlung von Folsäure zu Folinsäure hemmt, sollte von Anfang an mit Folinsäure (teuer) substituiert werden. Folsäure (billig) bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann (Luft 2000).
Gute Erfahrungen werden auch von Cotrimoxazol intravenös berichtet, das wie bei der PCP dosiert wird (Béraud 2009). In zwei randomisierten Studien okulärer bzw. zerebraler Toxoplasmose war Cotrimoxazol jedenfalls genauso wirksam wie Sulfadiazin/Pyrimethamin (Torre 1998, Soheilian 2005).
Bestehen Unverträglichkeiten sowohl gegen Sulfonamide als auch gegen Clindamycin, ist Atovaquon plus Pyrimethamin eine Alternative (Chirgwin 2002). Für Azithromycin plus Pyrimethamin (Bosch-Driessen 2002) ist die Datenlage vage.
Die Akuttherapie dauert vier bis sechs Wochen, bei den Alternativ-Therapien eventuell länger. Oft ist innerhalb weniger Tage eine Besserung zu beobachten – Fälle, die sich klinisch nach zwei Wochen adäquater Therapie (Pillen genommen?) nicht wenigstens ein bisschen verbessert haben, sind wahrscheinlich keine TE. Die Diagnostik sollte dann überdacht und rasch eine Hirnbiopsie organisiert werden. Eine Umstellung der TE-Therapie macht wenig Sinn und kostet nur Zeit.
Mit ART (keine allergenen Substanzen wie Abacavir, Darunavir/r, NNRTIs) sollte rasch begonnen werden. Ein Kontroll-MRT ist bei stabilen Fällen frühestens nach zwei Wochen sinnvoll, Rückbildungen sind oft erst nach vier Wochen erkennbar. Bei erhöhtem Hirndruck oder Ödemen werden Steroide eingesetzt (3–4 x 8 mg Fortecortin, zeitlich begrenzt, cave Aspergillosen!). Die Erhaltungstherapie sollte erst begonnen werden, wenn sich die Läsionen um 75 % zurückgebildet haben.

Prophylaxe

Expositionsprophylaxe: Obwohl nicht bewiesen ist, dass man sich schon durch den bloßen Kontakt mit Katzen, dem Endwirt von *Toxoplasma gondii*, anstecken kann (Wallace 1993), sollten KatzenhalterInnen auf Hygiene achten (Handschuhe im Katzenklo!). IgG-negative Personen sollten zudem auf den Genuss rohen oder nur kurz gebratenen Fleisches (vor allem Schwein, Rind und Schaf!) verzichten.

Primärprophylaxe: IgG-positiven Personen mit weniger als 100 CD4-Zellen/µl ist Cotrimoxazol zu empfehlen. Bei einer Allergie ist die Desensibilisierung möglich (siehe PCP). Alternativen wie Dapson plus Pyrimethamin sind vergleichbar effektiv, werden aber schlechter vertragen. Primärprophylaxen können unter ART abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen mindestens drei Monate über 200/µl liegen.

Therapie/Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose
(soweit nicht anderes angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens vier Wochen
Therapie der Wahl	Sulfadiazin + Pyrimethamin	Sulfadiazin-Heyl® 4 x 2–3 Tbl. à 500 mg **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Therapie der Wahl	Clindamycin + Pyrimethamin	Clinda-saar® 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Alternative	Atovaquon + Pyrimethamin	Wellvone®-Suspension 2 x 10 ml (2 x 1500 mg) **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Erhaltungstherapie		
	Wie Akuttherapie	Wie Akuttherapie, aber halbe Dosierungen Absetzen ab >200 CD4-Zellen/µl >6 Monate (wenn MRT o.B. bzw. kein KM-Enhancement)
evtl. möglich	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 1 x 1 Tbl. à 960 mg
Primär-Prophylaxe		
Standard	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg
Alternative	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
Alternative	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo

Sekundärprophylaxe: Ohne Immunrekonstitution ist eine lebenslange Erhaltungstherapie erforderlich, da andernfalls fast immer ein Rezidiv auftritt. Sie besteht meist aus den halbierten Dosen der Akuttherapie (Podzamczer 2000). Clindamycin, das die intakte Bluthirnschranke nicht passiert, ist vermutlich weniger geeignet als Sulfadiazin (Luft 2000). Auch Cotrimoxazol scheint als Sekundärprophylaxe nicht so effektiv zu sein, ist aber wegen der Einfachheit zu erwägen. Es sollten auf jeden Fall höhere Dosen als bei der PCP verwendet werden (Ribera 1999, Duval 2004).
Sekundärprophylaxen können bei ausreichender Immunrekonstitution (mindestens drei Monate mehr als 200 CD4-Zellen/µl) abgesetzt werden (Benson 2004, Miro 2006). Allerdings sollte ein aktuelles MRT vorliegen. Vorsicht ist bei Herden mit Enhancement geboten, bei denen auch nach Jahren eine Rezidivneigung bestehen bleibt. Gute CD4-Zellen reflektieren nicht immer die Qualität der Toxoplasma-spezifischen Immunantwort (Stout 2002, Furco 2008, Lejeune 2011).

Literatur

Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. Clin Infect Dis 2001, 33: 1747-55.

Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. MMWR Recomm Rep 2004, 53(RR-15):1-112.

Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. Am J Trop Med Hyg 2009, 80:583-7.

Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 2002, 134:34-40.

Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. Rev Med Interne 1998, 19:313-7.

Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. Clin Microbiol Infect 2003, 9:505-11.

Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against PCP and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997,15:104-14.

Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34:1243-50.

Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116:33-43.

Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:1342-4.

Furco A, Carmagnat M, Chevret S, et al. Restoration of Toxoplasma gondii-specific immune responses in patients with AIDS starting HAART. AIDS 2008, 22:2087-96.

Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993, 328:1514-20.

Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? HIV Med. 2017, 18:115-124.

Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with HIV-1: clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses. Clin Microbiol Infect 2007;13:510-5.

Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. AIDS 1996, 10:1393-9.

Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22:268-75.

Lejeune M, Miró JM, De Lazzari E, et al. Restoration of T cell responses to toxoplasma gondii after successful combined antiretroviral therapy in patients with AIDS with previous toxoplasmic encephalitis.Clin Infect Dis 2011, 52:662-70.

Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the AIDS. Efficacy of long-term continuous therapy. Am J Med 1988, 84:94-100.

Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. Curr Infect Dis Rep 2000, 2:358-362.

Miro JM, Lopez JC, Podzamczer D, et al. Discontinuation of primary and secondary Toxoplasma gondii prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. Clin Infect Dis 2006;43:79-89.

Podzamczer D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000, 19:89-95.

Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 1999, 29:1461-6.

Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. Int J STD AIDS 1996, 7:307-9.

Ruf B, Schurmann D, Bergmann F, et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and PCP in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993, 12:325-9.

Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. Ophthalmology 2005, 112:1876-82.

Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002, 35:37-39.

Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1346-9.

Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993, 95:573-83.

Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. JAMA 1993, 269:76-7.

Wang ZD, Wang SC, Liu HH, et al. Prevalence and burden of Toxoplasma gondii infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV 2017, 4:e177-e188.

Weigel HM, de Vries E, Regez RM, et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. Scand J Infect Dis 1997, 29:499-502.

CMV-Retinitis

Infektionen mit Zytomegalie-Viren (CMV) sind weit verbreitet. In Deutschland liegen die Durchseuchungsraten um 50–70 %, bei homosexuellen Männern sogar über 90 %. Bei deutlichem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/µl) kann eine reaktivierte CMV-Infektion zu einer Entzündung der Netzhaut (Retinitis) führen. Die CMV-Retinitis war früher eine häufige AIDS-Erkrankung, an der bis zu 30 % der Betroffenen erblindeten. Heute ist sie selten und fast nur bei Late Presentern zu beobachten (Jacobson 2000). Auch eine inflammatorische CMV-Retinitis mit schwerer Vitritis als IRIS ist möglich (s. dort). Bei Visusstörungen liegen fast immer bereits Läsionen vor, die auch bei adäquater Therapie nicht mehr reversibel sind. Die CMV-Retinitis bleibt damit auch heute eine gefährliche Erkrankung, obgleich sich die Prognose durch ART verbessert hat (Salzberger 2005, Thorne 2006).
Andere Manifestationen einer disseminierten CMV-Infektion sind eher selten (etwa 15 %). Sie können jedes Organ betreffen. Pneumonien, Ösophagulzera, Colitiden und Enzephalitiden sind am häufigsten, aber auch Sinusitiden kommen vor (Jutte 2000). Die Klinik richtet sich nach dem betroffenen Organ, die Diagnose ist nur histologisch zu stellen. Mangels Studien werden meist systemische Therapien analog zur CMV-Retinitis gewählt (Whitley 1998).
Neueren Studien zufolge spielt eine CMV-Infektion auch eine Rolle bei der Entwicklung einer Atherosklerose sowie bei Immunaktivierung bzw. einer mangelnden Immunrekonstitution (Reviews: Gianelli 2016, Moss 2019) – die Bedeutung der CMV-Koinfektion beginnt man erst langsam zu verstehen.

Klinik

Jede perakut oder akut auftretende Visusstörung wie Verschwommensehen („Schneetreiben"), Schatten oder Flecken – vor allem unilateral – sollte Anlass sein, die Betroffenen unverzüglich in die Ophthalmologie zu schicken. Heute noch! Die bereits symptomatische CMV-Retinitis ist ein Notfall – wo einmal ein schwarzer Fleck im Gesichtsfeld ist, bleibt ein schwarzer Fleck. Meist sind es Netzhautablösungen und Makulaödem, seltener kataraktartige Veränderungen (Thorne 2006). CMV-Therapien können meist nur das Fortschreiten stoppen und nichts mehr rückgängig machen. Schmerzen im Auge, Brennen, vermehrter Tränenfluss und konjunktivale Reizzustände sind nicht typisch. Viele leiden an systemischen Symptomen wie Fieber und Gewichtsverlust.

Diagnostik

Die Diagnose der Retinitis wird durch die Funduskopie gestellt. Entscheidend bei der Beurteilung der meist peripher gelegenen, weißlichen Exsudate ist die Erfahrung der UntersucherInnen. Fehldiagnosen, durch die kostbare Zeit (und Netzhaut) verschenkt wird, sind leider keine Ausnahme. Zur Not mit oralem Valganciclovir anfangen und den Patienten oder die Patientin in ein Zentrum mit mehr Erfahrung transportieren!
Bei CD4-Zellen unter 100/µl ist die Chorioretinitis durch *Toxoplasma gondii* die wichtigste Differentialdiagnose. Bei CD4-Zellen über 100/µl ist eine CMV-Retinitis fast ausgeschlossen und andere virale Infektionen (HSV, VZV) oder auch eine Neurolues wahrscheinlicher. Mitunter werden CMV-Läsionen mit Cotton-Wool-Herden verwechselt, die bei hoher HI-Viruslast nicht selten sind. Viele kleine Herde ohne Blutungen oder Exsudate sind fast immer Cotton-Wool-Herde und so gut wie nie eine CMV-Retinitis. Auch beidseitiger Befall ist eher die Ausnahme. Eine Vitritis abseits eines Immunrekonstitutionssyndroms ist ebenfalls selten.

CMV-Serologien (IgG fast immer positiv, IgM wechselnd) helfen diagnostisch nicht weiter. Eine CMV-PCR (früher auch pp65-Antigen) im Blut macht dagegen durch aus Sinn: eine negative PCR macht eine CMV-Retinitis zumindest unwahrscheinlicher, und mit der Höhe der CMV-Virämie steigt das Risiko einer CMV-Erkrankung und insgesamt auch die Mortalität. Eine positive PCR ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Nokta 2002, Jabs 2005, El Amari 2011). Wie bei *Toxoplasma gondii* wird auch für CMV versucht, die spezifische Immunantwort besser zu charakterisieren (Jacobsen 2004).

Therapie

Jede CMV-Therapie sollte zügig begonnen und sehr engmaschig funduskopisch überwacht werden (einmal pro Woche, Fotodokumentation!). Am Anfang steht eine zwei- bis dreiwöchige intensive Induktionstherapie, in der Regel mit Valganciclovir (s. u.), bis die Läsionen vernarbt sind. Anschließend folgt eine dosisreduzierte Erhaltungstherapie. Alle PatientInnen sollten außerdem zügig mit ART beginnen. Die spezifische CMV-Immunantwort ist so restaurierbar (Komanduri 1998), eine CMV-Virämie verschwindet meist nach einigen Wochen (Deayton 1999, O'Sullivan 1999). Ohne Symptome würden wir eine isolierte CMV-Virämie eher nicht spezifisch behandeln. Allerdings zeigte eine (nicht randomisierte) japanische Studie, dass eine „vorbeugende" CMV-Therapie bei niedrigen CD4-Zellen und einer CMV-Virämie Organmanifestationen verhindern kann (Mizushima 2013). Nur eine positive IgM-Serologie (ohne weitere Diagnostik oder Klinik) zu behandeln, ist nicht nur teuer, sondern meistens auch ein unnötiges Risiko.

Systemische Therapie

Mittel der Wahl ist Valganciclovir, eine oral gut resorbierbare Prodrug von Ganciclovir. In einer randomisierten Studie war es genauso effektiv wie intravenöses Ganciclovir, allerdings auch genauso myelotoxisch (Martin 2002). Regelmäßige Blutbildkontrollen sind wichtig. Ganciclovir-Resistenzen sind selten (Martin 2007). Bei akut visus-bedrohenden Läsionen wird allerdings meist auch heute noch die intravenöse Therapie favorisiert. Dabei kommt neben Ganciclovir intravenös auch Foscarnet in Frage, das auch zum Einsatz kommen sollte, wenn Valganciclovir nicht vertragen wird. Foscarnet ist allerdings nephrotoxisch und kann sehr schmerzhafte Penisulzera verursachen. Eine intensive Hydratation ist notwendig. Für das selten eingesetzte Cidofovir gibt es keine vergleichenden Studien. Der Vorteil der langen Halbwertszeit (Gabe einmal pro Woche) wird durch die erhebliche Nephrotoxizität aufgehoben (Plosker 1999). Wir sahen trotz peniblem Infusionsschema (siehe *Medikamenten-Teil*) in jedem zweiten Fall Kreatinin-Anstiege.
Eine neue Option könnte Letermovir (Prevymis®) werden, das an der CMV-Terminase angreift und 2018 bei HIV-negativen Transplantations-PatientInnen zugelassen wurde (Reviews: Chen 2019, El-Helou 2019). Für HIV gibt es bislang freilich keine Daten.

Lokale Therapie

Verschiedene Lokaltherapien sind bei der CMV-Retinitis getestet worden (Smith 1998). Obwohl ihre Anwendung selten Komplikationen verursacht (Infektionen, Blutungen), bleiben doch einige Nachteile. So schützen intravitreale Injektionen von Ganciclovir bzw. Foscarnet oder die Implantation von Pellets (Vitrasert®) nicht vor einer Infektion am kontralateralen Auge oder extraokulären Manifestationen (Martin 1999). Dies gilt auch für Fomivirsen (Vitravene®), ein intravitreal zu injizierendes Antisense-Oligonukleotid, das auch bei multiresistenten CMV-Stämmen wirkt (Perry 1999). Lokaltherapien spielen heute kaum noch eine Rolle.

Therapie/Prophylaxe der CMV-Retinitis (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 2 Tbl. à 450 mg (bei akut visusbedrohenden Läsionen eher intravenöse Alternativen wählen)
Alternative	Ganciclovir	Cymeven® 2 x 5 mg/kg i.v.
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 2 x 90 mg/kg i.v.
Alternative	Ganciclovir + Foscavir	Jeweils halbe Dosierungen wie oben
Erhaltungstherapie		Absetzen ab >100–150 CD4-Zellen/µl >6 Monate
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 1 Tbl. à 450 mg
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 1 x 120 mg/kg i.v. an 5 Tagen/Woche
Alternative	Cidofovir	Vistide® 1 x 5 mg/kg i.v. alle 14 Tage (plus Probenecid und Hydratation nach Plan, siehe auch Medikamententeil)
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

Prophylaxe

Primärprophylaxe: In prospektiven Studien hat bislang keine Primärprophylaxe überzeugen können. Auch eine wirksame Impfung gibt es nicht. Die wichtigste Vorbeugung bei weniger als 200 CD4-Zellen/µl bleibt deshalb die dreimonatliche Funduskopie. Bei guter Immunrekonstitution können die Intervalle ausgedehnt werden. Bei schlechtem Immunstatus sollte vor ART-Beginn funduskopiert werden. Kleinere Läsionen, die sich dann im Zuge der Immunrekonstitution als sehr ausgeprägt inflammatorisch präsentieren können, werden so rechtzeitig entdeckt.

Sekundärprophylaxe: Nach etwa drei Wochen Akuttherapie, frühestens aber bei der Vernarbung der Läsionen, sollte eine dosisreduzierte Sekundärprophylaxe (Erhaltungstherapie) beginnen, am besten mit oralem Valganciclovir (Lalezari 2002). Allerdings ist Valganciclovir nicht nur teuer (zwei Tabletten pro Tag kosten monatlich rund 2.000 Euro), sondern auch ebenso myelotoxisch wie Ganciclovir-Infusionen. Ein Absetzen der Sekundärprophylaxe so schnell wie möglich ist daher wünschenswert und praktikabel (Jouan 2001). Es ist nach den US-Leitlinien frühestens nach sechs Monaten Erhaltungstherapie und einer Immunrekonstitution auf über 100–150 CD4-Zellen/µl zu empfehlen. Wir haben Valganciclovir allerdings auch schon bei weniger CD4-Zellen/µl erfolgreich abgesetzt, sofern sowohl die HIV- als auch die CMV-PCR im Blut unter der Nachweisgrenze lagen. Eine Studie zeigte, dass das Absetzen nach 18 Monaten ART/Erhaltungstherapie schon ab 75 CD4-Zellen/µl sicher ist (Jouan 2001). Nach dem Absetzen sollte in der ersten Zeit mindestens einmal pro Monat ophthalmologisch kontrolliert werden. Die früher via Port, Pumpen und Pflegedienst lebenslangen täglichen Infusionen mit Ganciclovir oder Foscarnet sind damit zum Glück Geschichte. Sollten unter oralem Valganciclovir Rezidive auftreten, würden wir eine Re-Induktion und Erhaltungstherapie mit Foscarnet empfehlen.

Literatur

Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus Infections. Viruses 2019, 12(1). pii: E21..

Deayton J, Mocroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus viraemia following HAART in the absence of specific anti-CMV therapy. AIDS 1999, 13:1203-6.

Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving HAART. Lancet 2004, 363:2116-21.

El Amari EB, Combescure C, Yerly S, et al. Clinical relevance of cytomegalovirus viraemia. HIV Med 2011, 12:394-402.

El Helou G, Razonable RR. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review. Infect Drug Resist 2019, 12:1481-1491.

Gianella S, Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux. J Infect Dis 2016, 214 Suppl 2:S67-74.

Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. J Infect Dis 2005, 192:640-9.

Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. J Infect Dis 2006, 193:1728-37.

Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+/interferon- gamma+ cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis. J Infect Dis 2004, 189:1362-73.

Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, et al. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. Clin Inf Dis 2000, 30:231-3.

Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving HAART. AIDS 2001, 15: 23-31.

Jutte A, Fätkenheuer G, Hell K, Salzberger B. CMV sinusitis as the initial manifestation of AIDS. HIV Med 2000, 1:123-4.

Komanduri KV, Viswanathan MH, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and HAART in individuals infected with HIV-1. Nature Med 1998, 8:953-6.

Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 30:392-400.

Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Jabs DA. Change over time in incidence of ganciclovir resistance in patients with cytomegalovirus retinitis. Clin Infect Dis 2007;44:1001-8.

Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. N Engl J Med 1999, 340: 1063-70.

Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 2002, 346:1119-26.

Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, et al. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naïve Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era. PLoS One 2013, 8:e65348.

Moss P. From immunosenescence to immune modulation': a re-appraisal of the role of cytomegalovirus as major regulator of human immune function. Med Microbiol Immunol 2019, 208:271-280.

No authors listed. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the ACTG. Am J Ophthalmol 1997,124:141-57.

Nokta MA, Holland F, De Gruttola V, et al. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease. J Infect Dis 2002, 185:1717-22.

O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, et al. Decrease of cytomegalovirus replication in HIV infected-patients after treatment with HAART. J Infect Dis 1999, 180:847-9.

Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. Drugs 1999, 57:375-80.

Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Drugs 1999, 58:325-45.

Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, et al. Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. Infection 2005, 33:345-9.

Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. Ann Pharmacother 1998, 32:248-55.

Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Ophthalmology 2006, 113:1441-5.

Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Ophthalmology 2006, 113:1432-40.

Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. Arch Intern Med 1998, 158:957-69.

Candidosen

Candidosen sind Infektionen mit hefebildenden Pilzen. Von den bislang bekannten 150 Candida-Spezies machen nur etwa 20 krank. Der mit Abstand häufigste Stamm ist *C. albicans*, er macht 60–90 % aus (Review: Patil 2018). Andere Stämme wie *C. tropicalis*, *C. glabrata* und *C. krusei* sind selten, sprechen aber teilweise auf Azole schlechter an. Jede Candidose ist ein wichtiger Indikator einer Immunschwäche und tritt oft im Gefolge anderer OI auf. Sie gibt also nicht nur wichtige Hinweise auf eine HIV-Infektion, sondern auch auch auf andere schwerere Infektionen wie zum Beispiel die PCP – gerade bei Fieber (gehört nicht zur Candidose) sollte man sehr wachsam sein. Die Soor-Ösophagitis ist AIDS-definierend. Bei gutem Immunstatus ist an andere Gründe für einen Soor zu denken – Alkoholismus und Steroidtherapie sind nur zwei von vielen. Neben der Candidose des Oropharynx und des Ösophagus sind bei Frauen Vaginitiden (die allerdings auch durchaus bei Gesunden vorkommen) ein häufiges Problem. Candidämien kommen dagegen bei HIV-Infizierten, auch bei massiver Immunschwäche, nur selten vor.

Klinik

Meist ist der Oropharynx betroffen. Geschmacksstörungen, bisweilen ein Brennen, dazu weißliche, abstreifbare Belege auf Wangenschleimhaut, Rachenring und Zunge erlauben die Blickdiagnose. Die Zunge alleine ist eher selten betroffen. Gelegentlich besteht eine atrophische Candidose mit nur geröteter Schleimhaut.
Die Soor-Ösophagitis tritt meistens mit oropharyngealer Beteiligung, in etwa 30 % aber auch ohne Mundsoor auf. Ein unauffälliger Rachen schließt die Ösophagitis also nicht unbedingt aus. Sie macht sich oft durch Dysphagien („das Essen rutscht nicht runter“) und retrosternale Schmerzen bemerkbar. Gelegentlich besteht auch Übelkeit, Erbrechen tritt dagegen nur selten auf.

Diagnostik

Im Rachenraum genügt die Blickdiagnose. Ein Abstrich ist meist nicht erforderlich, die Bestimmung von Antikörpern oder Antigen im Serum fast immer überflüssig. Auch die Typisierung mit Kultur oder gar eine Resistenzbestimmung (cave Labor-Unsicherheiten!) verursachen nur unnötige Kosten und machen erst Sinn, wenn ein Therapieversuch mit jeweils Fluconazol und Itraconazol fehlgeschlagen ist.
Die orale Candidose ist nicht mit einer oralen Haarleukoplakie (OHL) zu verwechseln. Diese weißlichen, haarigen Beläge an den seitlichen Zungenrändern sind im Gegensatz zur Candidose nicht abstreifbar. Die OHL wird nicht durch Mykosen, sondern durch EBV induziert und ist, wenn auch harmlos und selbst nicht therapiebedürftig, eine wichtige Marker-Erkrankung für HIV.
Auch die Soor-Ösophagitis kann oft klinisch diagnostiziert werden. Dysphagie, retrosternale Schmerzen und ein Mundsoor machen sie sehr wahrscheinlich. Eine empirische Fluconazol-Therapie spart Kosten (Wilcox 1996). Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) wird erst notwendig, wenn die Beschwerden unter Fluconazol persistieren. Um eine Fluconazol-refraktäre Soor-Ösophagitis von einer Herpes- oder CMV-Ösophagitis abzugrenzen, sollten dann Proben entnommen werden.

Therapie

Bei noch gutem Immunstatus und einer ersten Episode kann man es zunächst topisch mit Suspensionen oder Lutschtabletten (Nystatin, Amphomoronal) versuchen. Diese sind jedoch meist nicht besonders angenehm, eine systemische Therapie ist zudem effektiver und schützt länger vor Rezidiven (Pons 1997).

Fluconazol ist Mittel der Wahl, beim Mundsoor reicht eine einwöchige orale Therapie (Sangeorzan 1994), evtl. sogar die Einmalgabe von 750 mg (Hamza 2008). Bei *C. albicans* sind Azol-Resistenzen bislang selten (Sanglard 2002). Erst wenn der Soor trotz Therapie persistiert, sollte ein Abstrich gemacht und die Fluconazol-Dosis in einem zweiten Versuch auf bis zu 800 mg erhöht werden. Bei einer Soor-Ösophagitis sollte gleich 14 Tage behandelt werden. Erst bei erneutem Fehlversuch und/oder bei Nachweis von Non-Albicans-Stämmen kommt Itraconazol in Frage, das in rund zwei Drittel der Fälle noch wirkt (Saag 1999). Itraconazol-Suspension ist so gut wirksam wie Fluconazol (Graybill 1998), allerdings durch unzuverlässige Plasmaspiegel und zahlreiche Interaktionen belastet. Itraconazol wird deshalb von uns nicht primär eingesetzt.
In den letzten Jahren wurden viele neue Antimykotika entwickelt. Sie sollten jedoch nur bei offensichtlicher Fluconazol-Resistenz eingesetzt werden. Es gibt keinen Beweis für die Überlegenheit eines speziellen Antimykotikums (Pienaar 2006). Voriconazol dürfte in etwa so effektiv sein wie Fluconazol, wird jedoch möglicherweise nicht so gut vertragen (Ruhnke 1997, Ally 2001). Auch Posaconazol ist in etwa so effektiv wie Fluconazol (Vaszquez 2006). Diese neuen Azole kommen wie auch Amphotericin B vor allem für multi-azolresistente Mykosen in Betracht.
Eine neue Alternative sind schleimhautadhäsive Miconazol-Tabletten (Loramyc®), die in Deutschland zugelassen sind (Lalla 2011). Für HIV-PatientInnen mit oraler Candidiasis gibt es allerdings keine vergleichenden Studien (Vazquez 2010).
Auch die neue antimykotische Klasse der Echinocandine ist gegen die meisten Candida-Stämme wirksam. Substanzen wie Caspofungin, Micafungin oder Anidulafungin, die allerdings nur intravenös gegeben werden können, waren in randomisierten Studien bei Soor-Ösophagitiden oder invasiven Candidosen so wirksam und verträglich wie Fluconazol (Villanueva 2001, de Wet 2004, Reboli 2007). Angesichts der umständlichen Applikation ist ihr Einsatz jedoch auf Azol-resistente Stämme beschränkt.
Bei Vorliegen einer Mykose, spätestens aber bei Resistenzproblemen, sollte eine ART begonnen werden, da bei ausreichender Immunrekonstitution in der Regel auch multiresistente Stämme verschwinden (Ruhnke 2000).

Prophylaxe

Ein Überlebensvorteil konnte bislang für keine Candida-Prophylaxe gezeigt werden (McKinsey 1999, Rex 2000, Goldman 2005). In der größten randomisierten Studie reduzierte eine Dauer-Prophylaxe allerdings sowohl Mundsoor-Episoden als auch invasive Candidosen (Goldman 2005). Die Hypothese, wonach durch eine Dauertherapie resistente Non-Albicans-Stämme selektiert werden (Vazquez 2001), wurde übrigens in dieser Studie nicht bestätigt. Azolresistente Candidosen waren jedenfalls im Dauertherapie-Arm nicht häufiger. Aber: Jedem oder jeder Immunsupprimierten sollte bei jeder Vorstellung in den Mund geguckt werden!
Betroffene sollte angehalten werden, ihre Zahnbürsten oft zu wechseln und etwaige Zahnprothesen sorgfältig zu reinigen. Auch desinfizierende Mundspüllösungen mit Chlorhexidine 0,12 % 1–2 x tgl. können sinnvoll sein.

Therapie/Prophylaxe der Candidosen (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 5–10 Tage
In leichten Fällen	Topisch	z.B. Ampho-Moronal® Lutschtabletten 4 x 1 oder Nystaderm® Suspension 4 x 1 ml (4 x 1 Pip)
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1 Kps à 100 mg bei oraler Candidose Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 1 x 1 Kps à 200 mg bei Soor-Ösophagitis (jeweils am ersten Tag doppelte Dosis)
Alternative	Itraconazol	Sempera® 2 x 1–2 Kps. à 100 mg oder Sempera liquid® 2 x 10–20 ml (1 ml = 10 mg)
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2001, 33:1447-54.

de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis 2004, 39:842-9.

Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. Am J Med 1998, 104:33-9.

Hamza OJ, Matee MI, Brüggemann RJ, et al. Single-dose fluconazole versus standard 2-week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, double-blind, double-dummy trial. Clin Infect Dis 2008, 47:1270-6.

Lalla RV, Bensadoun RJ. Miconazole mucoadhesive tablet for oropharyngeal candidiasis. Expert Rev Anti Infect Ther 2011, 9:13-7.

McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999, 28:1049-56.

Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006, 3:CD003940. Review.

Patil S, Majumdar B, Sarode SC, et al. Oropharyngeal Candidosis in HIV-Infected Patients-An Update. Front Microbiol. 2018 May 15;9:980

Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. Clin Infect Dis 1997, 24:1204-7.

Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007;356:2472-82.

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000, 30:662-78.

Ruhnke M, Adler A, Muller FM. Clearance of a fluconazole-resistant Candida albicans strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. Clin Microbiol Infect 2000, 6:220-3.

Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant Candida albicans isolates from oral cavities of patients with HIV infection. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:575-7.

Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:1413-7.

Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. Am J Med 1994, 97:339-46.

Sanglard D, Odds FC. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis 2002, 2:73-85.

Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among Candida species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2001, 33:1069-75.

Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. Clin Infect Dis 2006, 42:1179-86.

Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMiLES). HIV Clin Trials 2010, 11:186-96.

Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis 2001, 33:1529-35.

Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. J Clin Microbiol 2000, 38:2369-73.

Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for HIV-infected patients with esophageal symptoms. Gastroenterology 1996, 110:1803-9.

Tuberkulose

CHRISTIAN HERZMANN, GUNAR GÜNTHER

Hintergrund

Die Tuberkulose (TB) gehört zu den häufigsten lebensbedrohlichen Infektionskrankheiten weltweit. Im Jahr 2020 erkrankten ca. 10,6 Millionen Menschen. Etwa 1,59 Millionen starben, darunter 187.000 HIV-Infizierte (WHO 2022a). Die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung variiert weltweit, wurde aber fast überall durch die COVID-19-Pandemie beeinflusst, da diagnostische und therapeutische Angebote, aber auch die Surveillance vielfach massiv eingeschränkt waren. Die weltweit gemeldeten Fälle gingen 2020 deutlich zurück (5,9 Mio.) und stiegen 2021 geringfügig wieder an (6,7 Mio). Die weltweite Inzidenzabnahme hat sich deutlich verlangsamt, die Mortalität dagegen zugenommen (Abbildung 1). Es wird in den postpandemischen Jahren mit einem weltweiten Anstieg der TB-Erkrankungen gerechnet (WHO 2022a).

Für Deutschland und andere Länder mit niedrigen Inzidenzen ist davon auszugehen, dass die Fluchtbewegung aus der Ukraine in den kommenden Jahren zu einer Erhöhung der Inzidenz beitragen wird. So lag die Inzidenz 2020 in der Ukraine bei 70/100.000, verglichen mit 4.8/100.000 in Deutschland. Insbesondere aufgrund der hohen Rate multiresistenter Tuberkulose in der Ukraine (MDR-TB, 33 % aller Fälle) erfordert dies vermehrte Surveillance-Anstrengungen und diagnostische Achtsamkeit beim Verdacht auf Tuberkulose. Nach vorläufigen Schätzungen der WHO wäre bei Aufnahme von einer Million Geflüchteten aus der Ukraine mit 142 zusätzlichen MDR-TB-Fällen zu rechnen (EuroTB 2021), was in etwa einer Verdopplung der MDR-TB-Inzidenz in Deutschland entspräche.

Etwa 6,7 % aller neuen TB-Erkrankungen traten bei HIV-Infizierten auf. In Afrika, aber auch in manchen europäischen Ländern ist die HIV-Prävalenz unter TB-Erkrankten besonders hoch. Vor allem bei fortgeschrittenem Immundefekt und anhaltender Virusreplikation besteht ein deutlich erhöhtes TB-Erkrankungsrisiko (Lange 2016). Etwa 76 % der weltweit gemeldeten TB-Fälle wurden 2021 auf HIV getestet, 89 % der gemeldeten Fälle mit Koinfektion erhielten eine antiretrovirale Therapie (WHO 2022a).

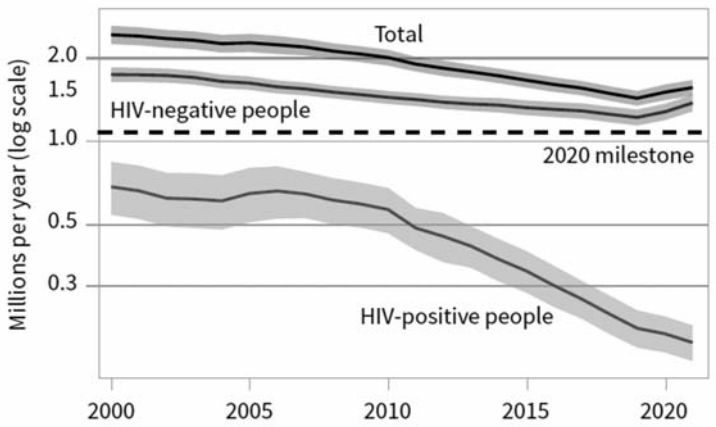


Abb. 1: Geschätzte weltweite Zahl an TB-bedingten Todesfällen mit oder ohne HIV-Infektion seit 2000. Pandemiebedingter Anstieg seit 2019. Gestrichelt: WHO-Zielvorgabe für 2020 (WHO 2022a)

Die Therapie HIV-infizierter Personen mit TB wird durch die lange Dauer, häufige Nebenwirkungen, Interaktionen und eine schlechte Adhärenz aufgrund der großen Anzahl von Medikamenten deutlich erschwert. Für therapienaive Personen ohne Risiko für eine Medikamentenresistenz (s.u.) wird initial eine Kombination aus Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol zusammen mit einer ART aus TDF/XTC+Efavirenz, TDF/FTC/Efavirenz oder TDF/XTC plus einem INSTI in angepasster Dosierung empfohlen (EACS 2021). Sollten diese Regime nicht in Frage kommen, kann in Kombination mit Rifabutin auch ein PI-basiertes Regime wie TDF/XTC + Darunavir/r, Atazanavir/r oder Lopinavir/r in angepasster Dosis erwogen werden. Die Therapie muss den Ergebnissen der genotypischen (TB und HIV) und phänotypischen (TB) Resistenztestungen angepasst werden. Die EACS bietet unter eacsociety.org einen Onlinekurs zu HIV und Koinfektionen an.

Wechselbeziehung von HIV und *M. tuberculosis*

Infektionen durch HIV und *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) beeinflussen die Immunabwehr des Menschen synergistisch. Dies geschieht bei anhaltender Virusreplikation (gewöhnlich in Abwesenheit einer effektiven ART) durch Reduktion der CD4-Zellen bzw. den funktionellen Verlust an Immunkompetenz. Auch unter ART und trotz numerisch normaler CD4-Zellzahl bleibt die Immunrekonstitution in Abhängigkeit vom CD4-Zellnadir unvollständig (Lange 2003, Lundgren 2015). Die pathogene Wirkung der HIV-Infektion ist bei Weitem nicht auf die Funktion von CD4-Zellen beschränkt. Schon in frühen Phasen der HIV-Infektion ist das Risiko für die Entwicklung einer TB deutlich erhöht (Sonnenberg 2005).
HIV-seropositive Personen haben im Vergleich zu HIV-negativen ein 21- bis 37-faches Risiko, eine TB zu entwickeln (Getahun 2010). Neben niedrigen CD4-Zellen, geringem Body-Mass-Index, Anämie und Diabetes mellitus ist vor allem eine bestehende Virusreplikation ein Risikofaktor. Die TB kann auch zu einer Immunparalyse führen und den Effekt der HIV-assoziierten Immundefizienz verstärken (Toossi 2003).

Klinisches Bild

In frühen Stadien der HIV-Infektion manifestiert sich die TB nicht anders als bei HIV-negativen Personen. Husten, Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sind die häufigsten Symptome. Mit fortschreitender Immundefizienz treten extrapulmonale (z.B. Pleuritis, Lymphadenopathie, Osteomyelitis) und disseminierte Manifestationen wie Meningitis und Miliar-TB auf (Elliott 1993).

Pulmonale TB: Häufigste Organmanifestation mit Infiltrationen und/oder kavernösen Hohlraumbildungen. Die Oberlappen sind am häufigsten betroffen. Vergrößerte Hiluslymphknoten sind oft Ausdruck der HIV-Infektion.

Extrapulmonale TB: Häufigste Manifestation ist die zervikale Lymphadenopathie mit vergrößerten und druckdolenten Halslymphknoten. Die Lymphknoten können einschmelzen und spontane Fistelgänge an die Hautoberfläche bilden. Kleinere Abszesse heilen ohne chirurgische Intervention ab, größere Abszesse sollten chirurgisch drainiert werden. Weitere Formen sind Pleuritis, Perikarditis, abdominale TB, Meningitis. Auch osteoartikuläre, spinale, urogenitale oder kutane TB-Formen kommen vor; praktisch jedes Organ kann betroffen sein.

Miliar-TB (lat. *Milium effusum* = Hirse): Diese stellt sich im Röntgenthorax als eine an Hirsekörner erinnernde noduläre Zeichnungsvermehrung dar und ist radiologisch nicht von einer (seltenen) Kryptokokkose zu unterscheiden. Oft sind radiologische Veränderungen auch an den Meningen, Leber und Milz darstellbar.

Diagnose der aktiven Tuberkulose und Resistenztestung

Der Verdacht einer aktiven TB stützt sich auf klinische Symptome und radiologische Befunde (Lange 2004). Goldstandard ist der kulturelle Nachweis von MTB aus dem Sputum oder anderen biologischen Proben, wobei die Nukleinsäureamplifikation zum Standard der Erstdiagnostik geworden ist. Die aktive TB kann nicht durch einen Bluttest (IGRA; s.u.) festgestellt werden. Differentialdiagnostisch sind Erkrankungen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien, solide und lymphatische Neoplasien, Lungenabszesse und Sarkoidose abzugrenzen. Zu den selteneren Differentialdiagnosen gehören die Granulomatose mit Polyangitis, Nokardiose, Aktinomykose, Rhodokokkose, Aspergillose, Histoplasmose und Kryptokokkose.

Radiologie: Die radiologischen Veränderungen können sehr variieren, andere pneumologische Krankheitsbilder imitieren oder ganz fehlen. Je schwerer der Immundefekt, desto weniger pathologische Veränderungen finden sich in der Regel im konventionellen Röntgenthorax (Chamie 2010). Typisch sind unscharf abgegrenzte fleckig-streifige Infiltrate mit Kavernen vor allem in den Oberlappen; bei Miliartuberkulose finden sich feinfleckige, disseminierte (miliare) Infiltrate. Bei fortgeschrittenem Immundefekt kann frühzeitig ein Pleuraerguss ohne pulmonale Infiltrate auftreten. Bei allen unsicheren Befunden sollte ein CT des Thorax angefertigt werden. Auch bei einer extrapulmonalen TB sollte eine Lungenbildgebung erfolgen. Ergänzend sollte sonographisch nach intraabdominalen Abszessen, Lymphadenopathie, Darmwandverdickungen, Pathologie an Nieren und Blase sowie Aszites gesucht werden. Bei der Meningitis, Radikulitis und Osteomyelitis ist das MRT dem CT überlegen.

Sputumuntersuchung und Mikroskopie: Bei klinischem Verdacht auf eine pulmonale TB sollten 2–3 morgendliche Sputumproben von sofort und mindestens dem kommenden Morgen untersucht werden. Ist eine Sputumproduktion nicht möglich, kann diese mittels Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3 %) provoziert werden. Nur bei ca. 30 % aller HIV-Infizierten mit Lungentuberkulose gelingt ein mikroskopischer Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum – für den Nachweis müssen mindestens 5.000–10.000 Mykobakterien/ml vorhanden sein. Auch die Spezifität der Mikroskopie ist gering; eine Abgrenzung zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) ist nicht möglich. Diese ist aber weiterhin erforderlich, u.a. zur Diagnostik atypischer Mykobakteriosen bei negativer MTB-spezifischer Nukleinsäureamplifikation und zum Monitoring des Therapieansprechens.

Nukleinsäureamplifikation: Methoden zum Nachweis von MTB-DNA mittels Nukleinsäureamplifikation (Xpert®MTB/RIF, Xpert®MTB/RIF Ultra, Truenat® MTB Plus/MTB-Rif Dx) sind der Sputum-Mikroskopie diagnostisch deutlich überlegen und werden von der WHO empfohlen. Sie erlauben mit ca. 2 Stunden Laufzeit eine rasche Differenzierung von MTB gegenüber anderen säurefesten Organismen in der Mikroskopie. Für mikroskopisch positive Sputumproben liegen die Sensitivität und Spezifität des Xpert® MTB/RIF Ultra für die Diagnose der Lungentuberkulose bei über 99 %. Bei Menschen mit HIV wird die Sensitivität des Xpert MTB/RIF Ultra mit 87 % angegeben. Auch wenn mikroskopisch keine säurefesten Stäbchen nachweisbar sind, aber die Kultur positiv ist (wie häufig bei HIV der Fall), liegt die Sensitivität bei 77 % (Zifodya 2021). Der Test eignet sich auch für die Diagnose der extrapulmonalen TB, allerdings ist die Sensitivität geringer als bei pulmonaler TB (Denkinger 2014, Kohli 2021). Der Xpert MTB/RIF Ultra erhöht die diagnostische Sensitivität gegenüber dem Xpert MTB/RIF insbesondere für die Diagnose der TB im Liquor (89 %) und im Pleuraerguss (74 %) deutlich (Kohli 2021). Im Rahmen der besseren Sensitivität steigt allerdings leider auch die Zahl falsch positiver Befunde, insbesondere bei Personen, die schon eine TB in der Vergangenheit hatten.

Der Xpert MTB/RIF Ultra wie auch Truenat MTB-Rif Dx kann zudem simultan Mutationen im rpoB Gen nachweisen, die auf eine Rifampicin-Resistenz hindeuten und diese mit ca. 95 % Sensitivität detektieren (Boehme 2010, Zifodya 2021). In Ländern, in denen Rifampicin-Resistenzen relativ selten ist (z.B. Westeuropa), ist mit falschpositiven Testergebnissen zu rechnen.
Der Xpert MTB/XDR ermöglicht die sehr schnelle Detektion häufiger Resistenzmutationen gegenüber Isoniazid, Fluoroquinolonen, Ethionamide und Amikacin.

Lipoarabinomannan-Test: Dieser Urintest mit Lateral-Flow-Technologie ist ein Point-of-Care-Test, der von der WHO für die Diagnose von TB bei HIV-Koinfektion und schwerer Immunsuppression empfohlen wird. Besonders bei Personen ohne Sputumproduktion und geringen klinischen Zeichen der TB kann der Test die Diagnose der aktiven TB verbessern bzw. ergänzen. Eine aktuelle Cochrane-Analyse ergab eine Sensitivität von ca. 40 % (Bjerrum 2019). Die Firma Fuji hat eine deutlich verbesserte Variante entwickelt. Allerdings zeigte eine aktuelle Evaluation des Tests bei HIV–Infizierten sehr variable Ergebnisse (Szekely 2022).

Line probe assays (Hain-Lifescience, AID) erlauben eine rasche molekulargenetische Identifizierung innerhalb 24–48 Stunden von Mutationen z.B. in den mykobakteriellen Genen katG, inhA, rrs und gyrA/B, die mit Resistenzen gegenüber Isoniazid, Amikacin und Fluorochinolonen assoziiert sind.

Genomsequenzierung zur Resistenzdetektion etabliert sich aktuell zum neuen Standard der Resistenztestung, auch wenn die Anwendung an Primärmaterialien wie Sputum noch eine Herausforderung bleibt. Die WHO publizierte 2021 einen Katalog der bekannten Resistenzmutationen von MTB mit einem Grading der klinischen Relevanz (WHO 2021). Aktuell ist mit dem Deeplex® Myc-TB ein auf „targeted next-generation sequencing" basierender Assay verfügbar, der 18 Gentargets für 15 Medikamente analysiert und eine standardisierte Web-basierte Befundinterpretation ermöglicht (Jouet 2021). Unter Nutzung unterschiedlicher Sequenzier-Technologien (z.B. Oxford Nanopore Technologies) werden ähnliche Assays bald auf dem Markt erwartet.

Mikrobiologische Kultur: Der Goldstandard ist der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis complex* in Flüssigmedien (ca. 2–4 Wochen) oder Festmedien (ca. 3–5 Wochen). Bei unauffälliger Mikroskopie wird eine Probe erst nach 6–8 Wochen als kulturell negativ gewertet. NTM wachsen oft sehr viel schneller und werden in spezialisierten Laboratorien in der Regel innerhalb von 2 Wochen diagnostiziert. Ein Resistenztest ist bei kulturellem Nachweis von MTB immer erforderlich und inzwischen auch für die meisten neuen TB-Medikamente (mit Ausnahme der Carbapeneme) verfügbar.

Bronchoskopie: Bei unauffälliger Mikroskopie und negativem Ergebnis der Nukleinsäureamplifikation ist bei TB-Verdacht eine Bronchoskopie indiziert und der Untersuchung von Magensaft vorzuziehen. Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavage und transbronchiale Biopsien können erneut mikroskopisch, kulturell und mittels Nukleinsäureamplifikation untersucht werden. Außerdem kann der Nachweis von verkäsenden Granulomen oder Riesenzellen in der transbronchialen Biopsie die Diagnose einer TB erhärten, aber nicht bestätigen. Ergänzend kann an spezialisierten Zentren eine MTB-spezifische Immundiagnostik mittels Elispot (T-Spot.TB®) aus bronchoalveolärer Lavage erfolgen (Jafari 2018). Mit diesem Verfahren werden mehr als 90 % aller Fälle einer aktiven Lungen-TB identifiziert. Die meisten Differentialdiagnosen lassen sich nur bronchoskopisch sichern.

Extrapulmonale Diagnostik: Es sollten je nach Lokalisation biologische Proben gewonnen werden, z.B. Heparinblut, Urin (drei morgendliche Proben), Liquor, Pleura-, Peritoneal- und Perikardflüssigkeiten. Auch Biopsien von Lymphknoten, Pleura, Peritoneum, Synovia oder Perikard kommen in Frage. Biopsien sollten nicht

in Formalin, sondern in NaCl 0,9 % für Kultur und PCR versandt werden. Die Sensitivität der molekularen Tests schwankt sehr, die Kultur bleibt Goldstandard. Details zur diagnostischen Qualität der molekularen Tests in unterschiedlichen Körpermaterialien findet sich in einer neueren Cochrane-Analyse (Kohli 2021). Bei Lymphadenopathien erzielt die Nadelaspiration mit anschließender NAAT-Diagnostik bereits eine hohe diagnostische Sensitivität zur Diagnose einer TB.

Latente Infektion und präventive Therapie

Eine latente Infektion mit MTB definiert sich durch eine positive Immunantwort im Tuberkulin-Haut-Test (THT) oder im Interferon-γ release assay (IGRA), und zwar jeweils nach Ausschluss einer aktiven Erkrankung (Mack 2009). Die Immundiagnostik ist Teil der TB-Prävention. Nach Ausschluss einer aktiven Erkrankung sollten mittels IGRA oder THT solche HIV-infizierten Personen identifiziert werden, die das höchste Risiko haben, aktiv zu erkranken (Getahun 2015). Die Immuntests unterscheiden nicht zwischen aktiver und latenter Erkrankung, sie sind also nicht für die Diagnose der aktiven TB geeignet. IGRAs sind spezifischer als der THT. Dabei scheint der T-Spot.TB® Test weniger abhängig von der CD4-Zellzahl zu sein (Rangaka 2007) als die IFN-γ Antwort des QuantiFERON®-TB Gold Tests (Leidl 2010). Allerdings ist die höhere Spezifität nicht direkt mit einem höheren positiv prädiktiven Wert für das Auftreten einer TB verbunden.
Nur wenige Studien haben die Progressionsraten von HIV-infizierten Personen in Beziehung zu THT und IGRA evaluiert (Aichelburg 2009, Sester 2014). Bei einer Viruslast über 50 Kopien/ml und positivem THT besteht das größte Risiko, an einer TB zu erkranken (Sester 2014). Die Progression von latenter zu aktiver Erkrankung wird durch eine präventive Therapie verhindert (Sester 2014). Die „number needed to treat", um einen Fall einer aktiven TB bei THT-positiven HIV-PatientInnen zu verhindern, ist niedriger als 10. Der THT ist den IGRAs darin überlegen. Allerdings wird ein großer Teil der Fälle, in denen sich später eine TB entwickelt, weder durch THT noch IGRAs erkannt (Sester 2014). Neue Ansätze zielen auf Tests mit höheren positiven Vorhersagewerten. So werden Transcriptom-basierte Gensignaturen (wie RISK 6/ RISK 11) evaluiert, um eine aktive TB vorherzusagen, aber auch zur Triage und zum Therapiemonitoring (Hamada 2022).
Zur Prävention der TB wird bei HIV-infizierten Personen mit positivem THT oder IGRA die Gabe von sechs bis neun Monaten INH (300 mg) plus Pyridoxin (25 mg) empfohlen. Alternativ kann Rifampicin oder Rifabutin für 4 Monate verabreicht werden (EACS 2022). Die einmal wöchentliche Gabe von Rifapentin 900 mg und INH 900 mg über 12 Wochen war 9 Monaten 600 mg INH nicht unterlegen (Sterling 2016). Eine gute Alternative wäre Rifapentin 600 mg and Isoniazid 300 mg täglich für einen Monat. Allerdings ist Rifapentin nicht von der EMA zugelassen und daher leider in Europa kaum erhältlich (EACS 2022). HIV-infizierte Kinder profitieren wahrscheinlich von einer präventiven INH-Gabe, allerdings basiert diese Empfehlung auf schwacher Datenlage (Zunza 2017).

Infektionskontrolle

Die meisten Menschen erkranken kurze Zeit nach der Infektion. Daher ist die Infektionskontrolle bei Kontakt mit aktiv Erkrankten von großer Bedeutung (Horsburgh 2010, Houben 2011). Die Isolation vom Zeitpunkt der Detektion bis zur effektiven Behandlung gemäß der Resistenztestung ist bei HIV-Koinfektion besonders wichtig (Escombe 2008). Die Transmission von MTB scheint bereits kurze Zeit nach Einleitung einer effektiven Behandlung stark abzunehmen (Dharmadhikari 2014). Allerdings

ist wohl weiterhin das fehlende Wachstum von MTB in der Kultur der sicherste Marker, dass Betroffene nicht mehr ansteckend sind. Im Falle einer pulmonalen TB ist die initial wöchentliche Sputummikroskopie und Evaluation des Wachstums von MTB in der Kultur sinnvoll (Schaberg 2022).

Therapie

Die Behandlung der sensiblen TB umfasst die Kombination der Erstlinienmedikamente Rifampicin (RIF), Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB). RIF ist das potenteste Medikament. Die Standardtherapie besteht aus einer zweimonatigen Initiierungsphase mit RIF, INH, PZA und EMB, gefolgt von einer viermonatigen Erhaltungsphase mit RIF und INH (WHO 2022b). Molekulare Resistenztests (z.B. Xpert® MTB/Rif Ultra und Xpert® MTB/XDR) mit einer Laufzeit von ca. 2 Stunden sollten zügig Informationen mindestens über etwaige wichtige genotypische Resistenzen liefern. Die Resistenzinformationen für weitere Zweitlinienmedikamente aus Primärmaterial (z.B. Genotype MTBDRplus VER2.0 und MTBDRsl VER2.0, Deeplex Myc-TB) sollten innerhalb weniger Tage vorliegen, um die Therapie bei Bedarf anzupassen.
Die WHO empfiehlt seit 2022 auch die Kombination aus Rifapentin, Isoniazid, Moxifloxacin und Pyrazinamid für 4 Monate, die dem bisherigen Standardregime nicht unterlegen war (WHO 2022b). Leider erlaubt die fehlende Zulassung von Rifapentin bei der EMA aktuell kaum die Umsetzung dieses großen Fortschritts in die europäische Praxis. In einer Subgruppe von HIV-positiven Personen mit einer Efavirenz-basierten ART wurden die Ergebnisse reproduziert (Pettit 2022). Die Optimierung der Rifampicin-Dosis ist ein weiteres wichtiges Thema, wobei Rifampicin bis 35 mg/kg bei besserer Wirksamkeit sicher zu sein scheint (Boeree 2015). Dosierungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen der wesentlichen TB-Medikamente sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Therapiedauer bei HIV-Infektion unterscheidet sich nicht (WHO 2022). Auch bei disseminierter TB gibt es keine ausreichende Evidenz für eine längere Therapie – Ausnahme ist die TB des ZNS. Bei der TB-Meningitis ist zu beachten, dass es für Erkrankte ohne HIV-Infektion einen klaren Überlebensvorteil durch den Einsatz von Steroiden gibt. Für Koinfizierte fehlen leider die Daten (Prasad 2016).

Tabelle 1: Anti-TB Medikamente, Nebenwirkungen und Interaktionen

Medikament	Tagesdosis	Häufige Nebenwirkungen	Kommentare
Rifampicin (RIF) p.o., i.v.	10 mg/kg >50 kg: 600 mg <50 kg: 450 mg	Hepatitis, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie Fieber, Verfärbung des Urins, Nephritis, Ausschlag	zahlreiche Interaktionen (s. Tabelle 2), Monitoring der Leberfunktion, mglw. sicher bis 35 mg/kg (Boeree 2015), Alkoholkonsum vermeiden
Isoniazid (INH) p.o., i.v.	5 mg/kg maximum 300 mg/Tag mit Vitamin B6 kombinieren	Hepatitis, Polyneuropathie, Psychose	Vermeide d4T, ddI Alkoholkonsum vermeiden Leberinsuffizienz: Ersatz durch Levofloxacin
Ethambutol (EMB) p.o., i.v.	15 mg/kg (15–20 mg/kg)	Neuritis optica (kontraindiziert bei vorbestehenden Sehnervenschäden)	Monatliches Screening des Visus und des Farbsehvermögens. Antazida vermindern Absorption

Tabelle 1: Anti-TB Medikamente, Nebenwirkungen und Interaktionen (Fortsetzung)

Medikament	Tagesdosis	Häufige Nebenwirkungen	Kommentare
Pyrazinamid (PZA) p.o.	25 mg/kg (20–30 mg/kg)	Hepatitis, Hyperurikämie, Gicht	Hyperurikämie nur behandeln wenn symptomatisch
Amikacin (Am) i.v./i.m.	15 mg/kg maximal 1 g/Tag	Ototoxizität, Nephrotoxizität	Audiometrie, Monitoring der Nierenfunktion, während der Schwangerschaft vermeiden
Cycloserine (CS) p.o.	15 mg/kg (0,75–1 g/Tag)	ZNS-Nebenwirkungen (in den ersten Wochen): Schwindel, Psychosen	Verstärkt ZNS-Nebenwirkungen von INH und Protionamid
Levofloxacin (LFX) p.o./i.v.	750–1,500 mg/Tag (15 mg/kg)	ZNS-Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen), Achillessehnenriss (selten), QT-Verlängerung	nicht für Kinder zugelassen
Linezolid (LZD) p.o./i.v.	600 mg /Tag	Häufig!: Thrombopenie, Anämie, Polyneuropathie	meistens 600 mg
Moxifloxacin (MFX) p.o./iv.	400 mg/Tag	siehe Levofloxacin, akutes Leberversagen (sehr selten)	Ähnliche Aktivität wie Levofloxacin, ggf. auch 800 mg einsetzbar
Protionamid (PTO) p.o.	15 mg/kg (0,75–1 g/Tag)	Übelkeit, Erbrechen (besonders mit PAS), Hepatotoxizität, ZNS-Nebenwirkungen	Monitoring der Leberwerte, ggf. einschleichende Dosierung
Rifabutin (RFB) p.o.	150–300 mg/Tag oder 3 x 150 mg/ Woche in Kombination mit PI	Hepatitis, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie Fieber, Urinverfärbung Nephritis, Uveitis, Ausschlag	Schwächerer CYP 450-Induktor als RIF, daher bevorzugt mit ART (siehe Tabelle 2)
Bedaquilin (BDQ) p.o.	400 mg 2 x täglich für 2 Wochen, dann 200 mg pro Tag	Nausea, QT-Verlängerung	Rifampicin halbiert Plasmaspiegel, EFV reduziert Plasmaspiegel, bei Kombination mit QT-verlängernden Medikamenten EKG-Monitoring, Monitoring der Leberwerte
Delamanid (DLM) p.o.	100 mg 2 x täglich	Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, QT-Verlängerung	nicht in Kombination mit Rifampicin
Clofazimine (CFZ) p.o.	100 mg/d	Hautverfärbung, Pruritus, Photosensitivität, Übelkeit, QT-Verlängerung	Kombination mit QT-Intervall verlängernden Medikamenten: EKG-Monitoring, Direktes Sonnenlicht vermeiden
Meropenem/ Amoxicillin-Clavulansäure (MPM; AMX-CLV)	1000–2000 mg 3 x täglich i.v. plus 125 mg Clavulansäure, z.B. als Amoxicillin/ Clavulansäure 875 mg + 125 mg	Exanthem, Übelkeit, Leukozytopenie, Thrombozytopenie	nur aktiv in der Kombination, Daten noch limitiert

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Medikament	Tagesdosis	Häufige Nebenwirkungen	Kommentare
Pretomanid	Pretomanid 200 mg täglich	in Kombination häufig Neuropathie und Anämie	Studiendaten in Kombination mit MXF, BDQ und LZD (Initialdosis 600 mg empfohlen)
Paraamino-salicylsäure	4–6 g 2 x täglich	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen	

Therapie der resistenten Tuberkulose (MDR/XDR-TB)

Eine Resistenz gegen RIF und INH definiert die MDR-TB (multidrug-resistance) und erfordert Zweitlinienmedikamente. Liegen zusätzliche Resistenzen gegen Fluorchinolone vor, liegt eine pre-XDR (extensively drug-resistant) TB vor, bei einer zusätzlichen Resistenz gegenüber Linezolid oder Bedaqulin eine XDR-TB.

Die Therapiemöglichkeiten der MDR/Rifampicin-resistenten TB (RR-TB) haben sich in den letzten Jahren stark verändert. Idealerweise sollte eine auf einem aktuellen Resistenztest beruhende Therapie mit mindestens vier, besser fünf wirksamen Medikamenten initiiert werden. Bei der Resistenztestung spielen NAAT-basierte Verfahren und Genomsequenzierung zunehmend eine Rolle. Gerade die Sequenzierungsergebnisse sollten durch Fachleute interpretiert werden, da es noch häufig Unsicherheiten gibt, inwieweit eine genotypische Resistenz mit phänotypischer Resistenz assoziiert ist.

Zwei klinische Studien haben eine hohe Wirksamkeit bei deutlich kürzerer Therapiedauer von nur 6 Monaten und eine verminderte Toxizität mit neuen Kombinationen dokumentiert: die Kombination aus Bedaquilin, Linezolid, Pretomanid (TB PRACTECAL) und Moxifloxacin bei MDR-TB und Bedaquilin, Linezolid und Pretomanid (ZeNIX-TB) bei der prä-XDR/XDR-TB (Conradi 2022). Auf Basis der vorliegenden Daten empfiehlt die WHO seit Mai 2022 den Einsatz dieser Therapieregime. Die Empfehlung schließt auch Menschen mit HIV ein, trotz bislang niedriger Fallzahlen. Grundsätzlich empfiehlt sich bei der MDR/XDR-Tuberkulose ein ExpertInnenrat, die Therapie sollte an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden.

In Deutschland werden Ärztinnen und Ärzte über das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung DZIF (TBinfo +49-4537 188-2110) und das DZIF online M/XDR-TB Consilium (dzif.fz-borstel.de) beraten. In der Schweiz ist eine Beratung über das Kompetenzzentrum der Lungenliga möglich (Tel. 0800 388 388), in Österreich über die Kepler Universität Linz (+43 576808378520).

Zeitliche Abstimmung von ART und TB-Therapie

Drei große klinische Studien (SAPIT, CAMELIA and STRIDE) haben den besten Zeitpunkt für den ART-Beginn bei TB untersucht (Abdool Karim 2011, Blanc 2011, Havlir 2011). Vor allem Betroffene mit niedriger CD4-Zellzahl profitieren von einem frühen Beginn, bei weniger als 50 CD4-Zellen/µl sollte spätestens 2 Wochen nach Einleitung der TB-Therapie antiretroviral behandelt werden (EACS 2022). Bei TB-Meningitis ist allerdings auch bei niedrigen CD4-Zellen noch 8 Wochen zu warten (s. unten). Auch Schwangere sollten zur Vermeidung einer vertikalen Transmission zügig antiretroviral behandelt werden.

Kombination von ART und TB-Therapie

Unter RIF-haltiger Therapie besteht die ART aus Efavirenz 600 oder 400 mg pro Tag, jeweils kombiniert mit TDF+FTC oder TDF+3TC. Raltegravir 400 mg oder 800 mg BID in Kombination mit TDF+XTC ist eine Alternative, ebenso Dolutegravir. Letzteres

bedarf jedoch einer Dosisanpassung auf 2 x 50 mg (EACS 2022). Basierend auf der ENCORE-Studie wird Efavirenz häufig als 400 mg täglich gegeben. Die ART ist an die Resistenzlage anzupassen. Tabelle 2 gibt die erforderlichen Dosisanpassungen für Rifampicin und Rifabutin wieder. Die Interaktionen sind vielfältig, insbesondere durch die RIF-assoziierte Induktion von Cytochrom P450 3A4/5.
Rifabutin (150 mg/d) kann nach Dosisanpassung auch mit geboosterten PIs kombiniert werden, so diese erforderlich sind. Unter Atazanavir/r wurden jedoch vermehrte Neutropenien beobachtet (Zhang 2011). Unter der empfohlenen Rifabutin-Dosis von 150 mg täglich ist auf mögliche Uveitiden und/oder Neutropenien zu achten (EACS 2022). Tenofovir zeigt keine Wechselwirkungen mit RIF (Droste 2005), und TAF 25 mg täglich kann wahrscheinlich mit Rifampicin gegeben werden. Efavirenz (Standarddosis) kann mit Rifabutin (450 mg täglich) kombiniert werden (EACS 2022).

Tabelle 2: Empfehlungen für die Ko-Administration von ART mit Rifampicin/Rifabutin

Medikament	**Dosisanpassung**	**Kommentare**
Lopinavir/r	Rifabutin 150 mg täglich wenn kein Rifabutin verfügbar: Lopinavir/r 400/400 mg 2 x täglich (Super-boosting)	nur wenn keine Alternative verfügbar: Hepatotoxizität, Diarrhoe TDM für PIs empfohlen
Darunavir/r	Rifabutin 150 mg täglich	
Atazanavir/r	Rifabutin 150 mg täglich	
Efavirenz	Rifampicin 600 mg 1 x täglich (wahrscheinlich auch 400 mg sicher) Rifabutin 450 mg	TDM nach 2 Wochen
Nevirapin	Keine Koadministration mit Rifampicin	
Etravirin	Keine Koadministration mit Rifampicin oder Rifabutin	
Rilpivirin	Rifabutin 300 mg täglich und doppelte Rilpivirin-Dosis	Rilpivirin-Spiegel sinken um 80 %
Raltegravir	400 oder 800 mg 2 x täglich	TDM für Raltegravir
Elvitegravir/Cobicistat	Keine Koadministration, mit Vorsicht: Rifabutin 150 mg täglich	
Dolutegravir	Rifampicin 50 mg 2 x täglich Rifabutin 300 mg täglich	
Bictegravir	Keine Koadministration mit Rifampicin und Rifabutin	
Cabotegravir oral	Gabe mit Rifabutin möglich, nicht mit Rifampicin/Rifapentin	
Cabotegravir/Rilpivirin	Keine Koadministration mit Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin	
NRTIs (incl. TAF)	Standard-Dosierung der ARV bei Rifampicin und Rifabutin	Triple NRTI nicht empfohlen
Maraviroc	Rifampicin 600 mg alle 12 h	AUC Reduktion 63 %

Kommentar: Es gibt keine Empfehlungen für die Dosierungsanpassung von Rifampicin

The INSPIRING-Studie zeigte eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir 2 x 50 mg mit Rifampicin (Dooley 2019). Eine reine NRTI-Therapie (AZT, ABC, 3TC ± TDF) kann bei fehlenden Alternativen und niedriger Viruslast (<100.000 Kopien/ml) erwogen werden, bis die Therapie mit RIF abgeschlossen ist. Rilpivirin ist nicht empfohlen mit Rifabutin und Rifampicin. Etravirin kann in Kombination mit Rifabutin 300 mg OD gegeben werden, aber nicht mit Rifampicin. Bedaquilin sollte nicht mit CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren (Efavirenz) kombiniert werden. Lopinavir/r erhöht die Bedaquilin-Spiegel, scheint aber sicher zu sein. Dolutegravir und Nevirapin sind mögliche Partner für Bedaquilin. Delamanid hat kaum relevante Interaktionen mit antiretroviralen Substanzen, sollte aber nicht mit Rifampicin kombiniert werden (Mallikaariun 2016), Pretomanid nicht mit Efavirenz. In jedem Fall empfiehlt sich eine regelmäßige Konsultation der Liverpooler Datenbank zu Medikamenteninteraktionen (www.hiv-druginteractions.org).
Schlüssel zum Erfolg ist eine gute Adhärenz, die aufgrund der hohen Tablettenlast und zahlreicher Nebenwirkungen erschwert wird. Deshalb empfiehlt die WHO die DOT (directly observed therapy) bei allen TB-Erkrankten.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Bei parallelem Beginn von ART und TB-Therapie besteht ein hohes Risiko eines TB-IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome). Es tritt bei schwerem Immundefekt in ca. 15 % auf (Meintjes 2008). Unterschieden werden paradoxes und demaskierendes IRIS. Beim paradoxen IRIS zeigt eine aktive TB initial ein gutes Therapieansprechen, innerhalb der ersten drei Monate nach ART-Beginn jedoch eine Verschlechterung mit Lymphadenopathie, pulmonalen Infiltraten, serösen Ergüssen oder ZNS-Symptomen. Differentialdiagnostisch müssen Nebenwirkungen, Infektionen, mangelhafte Adhärenz, Malignome und Resistenzen ausgeschlossen werden. Als Ursache wird eine überschießende TH1-Immunantwort gegen mykobakterielle Antigene vermutet (Bourgarit 2006). Beim demaskierenden IRIS entwickelt sich innerhalb von 3 Monaten eine aktive TB, die bislang subklinisch war (Meintjes 2008); die Symptome werden durch die Immunrekonstitution erst ausgelöst.
Menschen mit schwerem Immundefekt sollten engmaschig überwacht werden. Aufgrund der hohen IRIS-assoziierten Mortalität bei TB-Meningitis sollte die ART erst acht Wochen nach der antimykobakteriellen Therapie begonnen werden (Török 2011). ART und TB-Therapie sollten trotz IRIS fortgeführt werden (EACS 2022). Steroide können sinnvoll sein: In der bislang einzigen randomisierten Studie zum IRIS zeigten 1,5 mg/kg Prednisolon für 2 Wochen, gefolgt von 0,75 mg/kg für weitere 2 Wochen einen Benefit (Meintjes 2010), und zwar hinsichtlich stationärer Behandlungstage und ambulanter Ressourcen. In einer neueren Studie waren Steroide hilfreich, sofern bei weniger als 100 CD4-Zellen/µl innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der TB-Therapie mit einer ART begonnen wurde: 40 und danach 20 mg Prednisolon für jeweils 2 Wochen reduzierte die Inzidenz eines TB-IRIS um mehr als 50 % (Meintjes 2019).

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen siehe Tabelle 1. INH sollte immer mit Vitamin B6 (Pyridoxin) gegeben werden, um einer peripheren Polyneuropathie vorzubeugen. Vor und unter Therapie mit EMB sollte wegen möglicher Schäden des Nervus opticus das Farbsehen geprüft werden. EMB und PZA müssen bei Niereninsuffizienz in der Dosis angepasst werden. Häufig treten Leberschäden auf, die nach Absetzen meist abklingen (drug induced liver injury, DILI). Das Management kann nach den Leitlinien der South African HIV Society erfolgen (Jong 2013). Unter TB-Therapie sollten Leberenzyme, Kreatinin, Elektrolyte und Blutbild kontrolliert werden

(anfangs wöchentlich, später monatlich). Unter PZA tritt oft eine Hyperurikämie auf, die jedoch meist keine Behandlung erfordert. Leichte Polyarthralgien können mit Allopurinol oder nicht-steroidalen Analgetika behandelt werden.
Bei der Therapie der M/XDR-TB ist Linezolid dosisabhängig mit hoher Toxizität assoziiert. Angesichts peripherer Neuropathien, Anämien und Neuropathien des Nervus opticus sollten Behandelte regelmäßig auf Nebenwirkungen gescreent und in erfahrenen Zentren betreut werden. Arthralgien können auch durch Rifamycine ausgelöst werden. Die Kombination nephrotoxischer Substanzen sollte vermieden werden. Aktuelle Leitlinien lassen nur noch Amikacin als Aminoglycosid zu, unter engmaschigem Monitoring der Nierenfunktion (Brust 2018). Zusätzlich sollten monatliche Audiometrien erfolgen.
Auf Basis der DELIBERATE-Studie scheint die Gabe von Bedaquilin und Delamanid unter Dolutegravir recht sicher (Dooley 2019). Beide können zu QTc-Verlängerungen führen, was insbesondere bei Kombination mit Fluorquinolonen und Clofazimin regelmäßige EKG-Kontrollen erfordert (WHO 2019). Pretomanid verursacht keine QT-Zeit-Verlängerung und kann mit INSTIs verabreicht werden. Insbesondere zur Toxizität der neuen kurzen Regime für die MDR/XDR-TB sind weitere Daten erforderlich. Betroffene mit schweren Nebenwirkungen sollten stationär aufgenommen und die TB-Medikamente bis zum Abklingen abgesetzt werden.

Literatur

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. NEJM 2011; 365: 1492-1501.

Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-g release assay in HIV-1–infected individuals. Clin Infect Dis 2009; 48: 954-962.

Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2018, 18:68-75.

Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV. Cochrane Database Syst Rev 2019 Oct 21;10:CD011420.

Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. NEJM 2011, 365:1471-81.

Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. NEJM 2010, 363:1005-15.

Boeree MJ, Diacon AH, Dawson R, et al. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2015, 191:1058-65.

Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, et al. Explosion of a tuberculin-specific TH1 immune response induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV-coinfected patients. AIDS 2006; 20:F1-F7.

Brust JCM, Shah NS, Mlisana K et al. Improved Survival and Cure Rates With Concurrent Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus Coinfection in South Africa. Clin Infect Dis 2018, 66:1246-53.

Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. Int J Tuberc Lung Dis 2010, 14:1295-302.

Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):810-823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.

Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2014; 44:435-46.

Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K, et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2014, 18

Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. Clin Infect Dis 2019.

Droste JA, Verweij-van Wissen CP, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic study of tenofovir disoproxil fumarate combined with rifampin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:680-4.

Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. J Trop Med Hyg 1993, 96:1-11.

Escombe AR, Moore DA, Gilman RH, et al. The infectiousness of tuberculosis patients coinfected with HIV. PLoS Med. 2008, 5:e188.

EACS 2022. Version 11.1. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf (Letzter Zugriff 30.10.2022)

EuroTB.net/UKR2022 (Letzter Zugriff: 23.10.2022)

Getahun H, Gunneberg C, Granich R, et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. CID 2010, 50 Suppl 3:S201-7.

Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. NEJM 2015; 372:2127-35.

Hamada Y, Penn-Nicholson A, Krishnan S et al. Are mRNA based transcriptomic signatures ready for diagnosing tuberculosis in the clinic? – A review of evidence and the technological landscape. EBioMedicine 2022, 82:104174.

Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med 2011; 365: 1482-1491.

Horsburgh CR Jr, O'Donnell M, Chamblee S, et al. Revisiting rates of reactivation tuberculosis: a population-based approach. Am J Respir Crit Care Med 2010, 182:420-5.

Houben RM, Crampin AC, Ndhlovu R, et al. Human immunodeficiency virus associated tuberculosis more often due to recent infection than reactivation of latent infection. Int J Tuberc Lung Dis 2011, 15:24-31.

Jafari C., Olaru ID, Daduna F, et al. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by combined molecular and immunological methods. Eur Respir J 2018, 51(5).

Jong E, Conradie F, Berhanu R, et al. Consensus statement: Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB. S Afr J HIV Med 2013,14:113-119.

Jouet A, Gaudin C, Badalato N et al. Deep amplicon sequencing for culture-free prediction of susceptibility or resistance to 13 anti-tuberculous drugs. Eur Respir J 2021, 57(3):2002338.

Kohli M, Schiller I, Dendukuri N et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev 2021, 1(1):CD012768..

Lange C, Aarnoutse RE, Alffenaar JWC, et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2019, 23:645-62.

Lange C, Duarte R, Fréchet-Jachym M, et al. Limited benefit of the new shorter multidrug-resistant tuberculosis regimen in Europe. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 1029–1031.

Lange C, Lederman MM, Medvik K, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. AIDS 2003; 17: 2015-23.

Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. Pneumologie 2004; 58:416-27.

Lange C, van Leth F, Sester M. Viral load and risk of tuberculosis in HIV-infection. J AIDS 2016, 71:e51-3.

Lange C, Dheda K, Chesov D, et al. Management of drug-resistant tuberculosis. Lancet 2019, 394:953-66.

Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. Eur Respir J 2010, 35:619-26.

Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to Mycobacterium tuberculosis. A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009; 33:956-73.

Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, et al. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. Antimicr Agents Chemother 2016; 60:5976-5985.

Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. Lancet Infect Dis 2008, 8:516-23.

Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitu-tion inflammatory syndrome. AIDS 2010, 24:2381-90.

Meintjes G, Stek C, Maartens G, et al. Prednisone for Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. NEJM 2019, 380(18):1781

Pettit AC, Phillips PP, Kurbatova E, et al. Rifapentine with and without moxifloxacin for pulmonary tuberculosis in people with HIV (S31/A5349). Clin Infect Dis 2022 :ciac707.

Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD002244.

Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R, et al. Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. Clin Infect Dis 2007, 44:1639-46.

Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, et al. Tuberkulose im Erwachsenenalter. S2k Leitlinie 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-019l_S2k_Tuberkulose-im-Erwachsenenalter_2022-10.pdf

Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. The risk of tuberculosis in immunocompromized hosts. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190:1168-76

Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. J Infect Dis 2005; 191:150-8.

Sterling TR1, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS 2016, 30:1607-15.

Székely R, Sossen R, Mukoka M, et al. Multicentre accuracy trial of FUJIFILM SILVAMP TB LAM test in people with HIV reveals lot variability. medRxiv 2022.09.07.22278961

Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. J Infect Dis 2003, 188:1146-55.

Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in hiv-associated tuberculous meningitis. CID 2011; 52: 1374-1383.

WHO 2021. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO 2022a. Global tuberculosis report 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO 2022b. Operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev 2021 Feb 22.

Zhang J, Zhu L, Stonier M, et al. Determination of rifabutin dosing regimen when administered in combination with ritonavir-boosted atazanavir. J Antimicrob Chemother 2011, 66:2075-82.

Zunza M, Gray DM, Young T, et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD006418.

Atypische Mykobakteriose (MAC)

Atypische Mykobakteriosen werden meistens als Synonym für Infektionen mit *Mycobacterium avium complex* (MAC) verstanden. Zwar ist MAC der bei weitem häufigste Erreger, doch kann eine Vielzahl anderer atypischer Mykobakterien ähnliche Krankheitsbilder verursachen, wie zum Beispiel *M. celatum, M. kansasii, M. xenopi* oder *M. genavense*. MAC-Bakterien können in diversen Tierarten, im Erdreich, im Wasser und in der Nahrung nachgewiesen werden. Eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich, eine Isolation der Betroffenen ist nicht sinnvoll. Während MAC im Sputum oder Stuhl asymptomatischer Personen nachweisbar sein kann (Kolonisation), erkranken fast nur PatientInnen mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl (Horsburgh 1999). Mittlerweile ist die Infektion in Industrieländern selten (Karakousis 2004). Das klinische Bild hat sich deutlich gewandelt – aus der früher fast immer chronisch-disseminierten Erkrankung, die bei vielen „Wasting"-Fällen zu finden war, ist eine meist lokalisierte Infektion geworden, die unter ART fast nur im Zuge eines Immunrekonstitutionssyndroms auftritt. Die Erkrankung kann dabei allerdings bedrohlich bleiben und sehr ungewöhnliche Manifestationen zeigen.

Klinik

Die Symptome einer *disseminierten* MAC-Infektion sind unspezifisch. Fieber, Gewichtsabnahme und Diarrhoen bei weniger als 100 CD4-Zellen/µl sollten immer an eine atypische Mykobakteriose denken lassen. Auch Bauchschmerzen kommen vor. Weitaus häufiger als disseminierte sind heute *lokalisierte* MAC-Infektionen, vor allem in Form von Lymphknoten-Abszessen. Wir haben Abszesse in zervikalen, inguinalen, aber auch in abdominalen Lymphknoten gesehen, die teilweise Fisteln bildeten und nach operativer Eröffnung nur sehr langsam abheilten. Jeder Abszess unter ART (bei schwerer Immunschwäche) ist verdächtig auf MAC! Als lokalisierte Formen sind auch Osteomyelitiden möglich, insbesondere an den Wirbelkörpern, aber auch Gelenken (gesehen: Knie, Hand, Finger).

Diagnostik

Die Diagnose ist bei der disseminierten Form schwierig. Es sollten immer Blutkulturen (Heparin-Blut) an ein Referenzlabor geschickt werden (Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, www.fz-borstel.de). Obwohl atypische Mykobakterien meist schneller wachsen als TB-Bakterien, kann es Wochen dauern, bis die Kultivierung und die Differenzierung gegenüber Tuberkelbakterien gelingt. Bei Anämie ist oft eine Knochenmarksaspiration erfolgreich. Bei Nachweis im Stuhl oder Sputum, aber auch in der BAL liegt meist nur eine Kolonisation vor: bei fehlender Allgemeinsymptomatik kann auf eine Therapie verzichtet werden. Dies gilt auch für *Mycobacterium kansasii* (Kerbiriou 2003). Im Labor ist typischerweise die alkalische Phosphatase (AP) erhöht – eine hohe AP bei schlechtem Immunstatus ist immer verdächtig auf MAC. Auch bei Anämien und konstitutionellen Symptomen ist eine MAC-Infektion in Betracht zu ziehen. Eine Zytopenie, insbesondere eine Anämie, zeigt häufig einen Knochenmarkbefall an. Sonographisch sind Leber und Milz vergrößert. Lymphknoten sind ebenfalls oft vergrößert, fallen aber weniger wegen ihrer Größe als durch ihre Zahl auf (Gordin 1997). Differentialdiagnostisch kommen TBC oder Lymphom in Frage. Bei den lokalisierten Formen sollte Material immer direkt gewonnen werden, meist klappt der Nachweis aus Abszesspunktat.

Therapie

Die Therapie einer kulturell nachgewiesenen MAC-Infektion ist komplex. Analog zur TB reicht ein Medikament allein nicht aus. Seit 1996 favorisieren viele eine Kombination aus Makrolid (Clarithromycin oder Azithromycin), Rifabutin und Ethambutol (Shafran 1996). Diese wurde früher lebenslang gegeben; heute sollte sie mindestens sechs Monate und bis zu einem CD4-Zellanstieg von über 100/µl unter ART fortgeführt werden. Nachdem einige Daten nahegelegt hatten, dass auf Rifabutin verzichtet werden könnte (Dunne 2000), zeigte die randomisierte ACTG 223-Studie einen Überlebensvorteil durch die Dreifachkombination Clarithromycin, Rifabutin und Ethambutol gegenüber Clarithromycin und Ethambutol bzw. Rifabutin – die Mortalitätsraten waren im Dreifacharm halbiert (Benson 2003).

Wegen seines großen Interaktionspotentials sollte Rifabutin jedoch nach einigen Wochen und klinischer Besserung abgesetzt werden. Bei Clarithromycin sollte die Dosis 2 x 500 mg nicht übersteigen. In zwei randomisierten Studien war die Zahl der Todesfälle unter höheren Dosen aus ungeklärten Gründen signifikant erhöht (Chaisson 1994, Cohn 1999). Genauso effektiv wie Clarithromycin ist Azithromycin, das auch weniger mit Cytochrom-p450-Enzymen interagiert (Ward 1998).

Die Therapie sollte bei disseminierter Erkrankung durch regelmäßige Blutkulturen überwacht werden, die spätestens nach 8 Wochen negativ sein sollten. Bei den lokalisierten Formen ist das Ansprechen besser klinisch zu beurteilen. Jede MAC-Therapie birgt ein hohes Potential an Nebenwirkungen und Interaktionen. Die Begleitmedikation inklusive ART muss genau überprüft werden – nicht selten sind Dosisanpassungen erforderlich, es bestehen auch Kontraindikationen (siehe auch *Medikamententeil*). Reservesubstanzen wie Amikacin oder Levofloxazin werden nur in Ausnahmen benötigt. Bei allen atypischen Mykobakteriosen sollte unbedingt die Resistenzlage untersucht werden.

Bei den lokalisierten MAC-Erkrankungen haben wir die Therapie meist beendet, wenn der Abszess abgeheilt war – meist dauert dies einige Monate. In Einzelfällen können vorübergehend Steroide hilfreich sein. Gesonderte Empfehlungen zur Therapie bei lokalen MAC-Infektionen gibt es allerdings nicht.

Therapie/Prophylaxe von MAC-Infektionen (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	Clarithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Klacid retard® 2 x 1 Tbl. à 500 mg **plus** Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg **plus** Mycobutin® 1 x 2 Tbl. à 150 mg
Alternative	Azithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Ultreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg **plus** Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg **plus** Mycobutin® 1 x 2 Kps. à 150 mg
Erhaltungstherapie		Wie Akuttherapie, aber **ohne** Rifabutin Absetzen ab >100 CD4-Zellen/µl >6 Monate
Primär-Prophylaxe		Bei dauerhaft CD4-Zellen unter 50/µl erwägen Absetzen ab >100 CD4-Zellen/µl >3 Monate
Therapie der Wahl	Azithromycin	Ultreon® 1 x 2 Tbl. à 600 mg/Woche
Alternative	Clarithromycin	Klacid retard® 2 x 1 Tbl. à 500 mg

Prophylaxe

In den USA wurde für Clarithromycin, Azithromycin und Rifabutin in großen, placebokontrollierten Studien gezeigt, dass eine Primärprophylaxe bei stark Immunkompromittierten die MAC-Mortalität signifikant reduziert (Havlir 1996, Nightingale 1992, Pierce 1996, Oldfield 1998). In Europa sind MAC-Infektionen seltener. Auch aus Sorge um Compliance und Resistenzentwicklungen erhalten in Europa deswegen nur wenige Personen eine primäre MAC-Prophylaxe. Bei limitierten ART-Optionen ist ab unter 50 Zellen/µl Azithroycin zu erwägen. Die wöchentliche Gabe ist patientenfreundlich und nach einer Cochrane-Analyse Prophylaxe der Wahl (Uthman 2013).

Primärprophylaxen und Erhaltungstherapien (siehe Therapie) können bei CD4-Zellen oberhalb von 100/µl abgesetzt werden (El Sadr 2000, Shafran 2002, Aberg 2003). Möglicherweise reicht für die MAC-spezifische Immunrekonstitution schon eine partielle Virussuppression aus (Havlir 2000). Heilungen unter Immunrekonstitution sind möglich (Aberg 1998).

Literatur

Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated Mycobacterium avium complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. J Infect Dis 2003; 187: 1046-52.

Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated mycobacterium avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with HAART. J Infect Dis 1998, 178:1446-9.

Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons. Clin Infect Dis 2003; 37:1234-43.

Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994, 121:905-11.

Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Clin Infect Dis 1999, 29:125-33.

Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000, 31:1245-52.

El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to ART. N Engl J Med 2000, 342:1085-92.

Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex disease: a prospective evaluation. J Infect Dis 1997, 176:126-32.

Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med 1996, 335:392-8.

Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, et al. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to Mycobacterium avium in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2000, 182:1658-63.

Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS. J Infect Dis 1999, Suppl 3:S461-5.

Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Lancet Infect Dis 2004, 4:557-65.

Kerbiriou L, Ustianowski A, Johnson MA, Gillespie SH, Miller RF, Lipman MC. HIV type 1-related pulmonary Mycobacterium xenopi infection: a need to treat? Clin Infect Dis 2003; 37: 1250-4.

Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. J Infect Dis 1992, 165:1082-5.

Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Clin Infect Dis 1998, 26:611-9.

Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. N Engl J Med 1996, 335:384-91.

Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83.

Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated Mycobacterium avium complex infection after effective antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002;137:734-7.

Uthman MM, Uthman OA, Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV. Cochrane Database Syst Rev 2013 Apr 30;4:CD007191

Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998, 27:1278-85.

Herpes simplex

Herpes simplex-Infektionen sind ein häufiges Problem, und vor allem bei deutlichem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/µl) sind chronische Verläufe möglich. Zu unterscheiden sind zwei Viren:
HSV-1 wird durch Schleimhautkontakt (Küssen) übertragen und verursacht juckende periorale Bläschen an Lippen, Zunge, Gaumen oder Mundschleimhaut.
HSV-2 wird sexuell übertragen und verursacht herpetiforme Läsionen an Penis, Vagina, Vulva und Anus. Die Läsionen erhöhen das Transmissionsrisiko für HIV deutlich (Freeman 2006, siehe auch das Kapitel *Prävention*).
In schweren Fällen können andere Organe mitbetroffen sein. Hierzu zählen Ösophagus (Ulzera), ZNS (Enzephalitis), Auge (Keratokonjunktivitis, Uveitis) und Atemwege (Pneumonitis, Bronchitis). In diesen Fällen und bei Persistenz über mehr als vier Wochen gilt die Herpes-simplex-Infektion als AIDS-definierend.

Klinik, Diagnostik

Die Bläschen jucken und brennen. Bei oralem Befall ist die Nahrungsaufnahme erschwert. Bei genitalem oder analem Befall (Proktitis!) können Miktion und Defäkation sehr schmerzhaft sein. Bei schwerem Immundefekt sind ausgedehnte Läsionen möglich. Oft sind regionäre Lymphknoten geschwollen. Die Klinik disseminierter Herpes-Infektionen richtet sich nach den betroffenen Organen.
Bei oralem, genitalem oder perianalem Befall reicht oft die Blickdiagnose. Im Zweifel kann ein Abstrich entnommen werden, der in einem Virus-Kulturmedium rasch ins Labor gebracht werden muss. Auch Resistenztests bei therapierefraktären Läsionen sind möglich. Organmanifestationen werden meist histologisch diagnostiziert. Bei der HSV-Enzephalitis ist die Diagnose schwierig, da der Liquor oft nicht weiterhilft. Serologien haben nur Aussagekraft, wenn sie negativ sind (selten) und somit eine HSV-Infektion unwahrscheinlich machen.

Therapie

Jede Therapie ist umso wirksamer, je schneller sie begonnen wird. Bei gutem Immunstatus und nur diskreten Läsionen kann die topische Gabe von Aciclovir reichen. Penciclovir-Creme (Vectavir®) ist wahrscheinlich genauso effektiv (Chen 2000) und angeblich etwas weniger reizend, allerdings deutlich teurer.
Systemisch bleibt das Nukleosidanalogon Aciclovir Mittel der Wahl. Es hemmt die DNS-Polymerase der Herpesviren. Resistenzen sind auch 40 Jahre nach Markteinführung selten (Levin 2004). Aciclovir wird gut vertragen und wirkt gegen HSV-1 und HSV-2. In schweren Fällen und bei Organmanifestationen sollte intravenös behandelt werden. Da die ZNS-Spiegel niedriger sind als im Plasma, ist die Dosis bei einer Enzephalitis zu erhöhen. Bei der intravenösen Gabe von Aciclovir sollten die Nierenwerte kontrolliert werden.
Gleichwertige Alternativen sind Valaciclovir und Famciclovir (Ormrod 2000, Conant 2002), die bei besserer oraler Verfügbarkeit weniger oft eingenommen werden müssen, dafür teurer und bei Immunsuppression nicht zugelassen sind. Sie sollten nur eingesetzt werden, wenn Aciclovir nicht wirkt. Wir haben mit Famciclovir, einer Prodrug von Penciclovir (Vinh 2006), gute Erfahrungen gemacht. Bei unkomplizierten, genitalen Läsionen reichen möglicherweise zwei Tage 500 mg Famciclovir aus, sofern kein Immundefekt besteht (Bodsworth 2008). Brivudin (nur für HZV zugelassen) sollte nicht mehr verwendet werden.

Therapie/Prophylaxe der HSV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 7–14 Tage
1. Wahl	Aciclovir	Aciclovir ratiopharm® 5 x 1 Tbl. à 400 mg
Schwere Fälle		Aciclovir p.i.® 3 x ½–1 Amp. à 500 mg (3 x 5–10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 1 Tbl. à 250 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

In Ausnahmen, vor allem bei therapierefraktären Läsionen, kann eine mehrwöchige Therapie mit Foscarnet sinnvoll sein. Neue Medikamente wie Pitrelivir, die mit der Helicase ein weiteres Enzym der Herpesviren hemmen, waren in ersten größeren Studien recht viel versprechend, sind aber noch nicht zugelassen (Wald 2014+2016). In 2020 sollen Phase-III-Studien beginnen. Gleiches gilt für therapeutische Impfungen, eine ganze Reihe von Firmen ist am Start (Bernstein 2017).
Bei schmerzhaften mukokutanen Läsionen ist zusätzlich ein Lokalanästhetikum sinnvoll. Leider wurde die bewährte Tetracain-Lösung (Herviros®) vom Markt genommen, manche Apotheke kann aber etwas Vergleichbares anrühren.

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe mit HSV-Medikamenten wird normalerweise nicht empfohlen. Eine frühe Metaanalyse, nach denen unter Aciclovir das Risiko sowohl von HSV- als auch HZV-Erkrankungen um mehr als 70 % und sogar die Mortalität sinken (Ioannidis 1998), ist heutzutage vermutlich zu relativieren. Allerdings: Bei hartnäckigen Rezidiven können niedrige Dauer-Dosen Aciclovir oder Valaciclovir (DeJesus 2003, Warren 2004) sinnvoll sein. Subklinische HSV-Reaktivierungen lassen sich so aber wahrscheinlich nicht suffizient verhindern (Johnston 2012). Impfstudien sind noch am Anfang und nur teilweise protektiv (Belshe 2012).

Interaktionen zwischen HIV und Herpes simplex

Genitale HSV-Infektionen erhöhen das Risiko fast um das Dreifache, sich mit HIV zu infizieren (Freeman 2006, siehe auch das Kapitel *Prävention*). Große randomisierte Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass unter einer HSV-Therapie interessanterweise auch die HI-Viruslast sinkt: und zwar unter Aciclovir um 0,33 Logstufen (Ludema 2011), unter höheren Dosen oder Valaciclovir sogar noch etwas mehr (Mugwanya 2011, Perti 2013, Vanpouille 2015). Sogar die Progression der HIV-Infektion kann verlangsamt werden (Reynolds 2012). Wenngleich der antivirale Effekt die HIV-Transmission ganz offensichtlich nicht verhindern kann, haben diese Beobachtungen der HSV- und insbesondere der Aciclovir-Therapie neues Leben eingehaucht (Vanpouille 2009+2015). Ein „Uralt-Medikament" wie Aciclovir ist wieder interessant geworden: möglicherweise werden darauf aufbauend neue Derivate entwickelt werden können, deren antivirale Potenz bei guter Verträglichkeit hinsichtlich HIV besser ist.

Literatur

Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. N Engl J Med 2012, 366:34-43.

Bernstein D, Wald A, Warren T, et al. Therapeutic Vaccine for Genital Herpes Simplex Virus-2 Infection: Findings From a Randomized Trial. J Infect Dis. 2017, 215:856-64.

Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. Short-Course Herpes Therapy Study Group. Sex Health 2008, 5:219-25.

Chen XS, Han GZ, Guo ZP, et al. A comparison of topical application of penciclovir 1 % cream with acyclovir 3 % cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. Int J STD AIDS 2000, 11:568-73.

Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. Int J STD AIDS 2002, 13:12-21.

DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2003; 188: 1009-16.

Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. AIDS 2006, 20:73-83.

Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. J Infect Dis 1998, 178:349-59.

Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. Lancet 2012, 379:641-7.

Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004, 39 Suppl 5:S248-57.

Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfected with herpes simplex virus-2. AIDS 2011, 25:1265-9.

Mugwanya K, Baeten JM, Mugo NR, et al. High-dose valacyclovir HSV-2 suppression results in greater reduction in plasma HIV-1 levels compared with standard dose acyclovir among HIV-1/HSV-2 coinfected persons: a randomized, crossover trial. J Infect Dis 2011, 204:1912-7.

Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infection

Perti T, Saracino M, Baeten JM, Johnston C, Diem K, Ocbamichael N, Huang ML, Selke S, Magaret A, Corey L, Wald A. High-dose valacyclovir decreases plasma HIV-1 RNA more than standard-dose acyclovir in persons coinfected with HIV-1 and HSV-2: a randomized crossover trial. J AIDS 2013, 63:201-8.

Reynolds SJ, Makumbi F, Newell K, et al. Effect of daily aciclovir on HIV disease progression in individuals in Rakai, Uganda, co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2012, 12:441-8.

Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr 1992, Suppl 1:S29-32.

Vanpouille C, Lisco A, Margolis L. Acyclovir: a new use for an old drug. Curr Opin Infect Dis 2009, 22:583-7.

Vanpouille C, Lisco A, Grivel JC, et al. Valacyclovir Decreases Plasma HIV-1 RNA in HSV-2 Seronegative Individuals: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Trial. Clin Infect Dis 2015, 60:1708-14.

Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. Expert Opin Pharmacother 2006, 7:2271-86.

Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. Clin Infect Dis 2004, 39 Suppl 5:S258-66.

Wald A, Corey L, Timmler B, Magaret A, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. N Engl J Med 2014, 370:201-10.

Wald A, Timmler B, Magaret A et al. Effect of Pritelivir Compared With Valacyclovir on Genital HSV-2 Shedding in Patients With Frequent Recurrences: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016, 316:2495-2503.

Herpes zoster

Ein Zoster ist die Reaktivierung einer früheren Infektion mit Varizellen (Windpocken), die lebenslang in den Spinalganglien persistieren. Zoster-Episoden werden auch bei relativ gutem Immunstatus beobachtet und sind trotz zuletzt sinkender Inzidenzen (Moanna 2013) immer noch so häufig, dass sie als Indikatorerkrankung für eine HIV-Infektion gelten. Typisch ist der Zoster als IRIS (Martinez 1998). Mit zunehmender Immunschwäche wächst die Gefahr der Generalisation (Zou 2022). Neben dem typischen Befall eines oder mehrerer Dermatome gibt es auch komplizierte Beteiligungen von Auge (bei Befall des Trigeminusastes „Zoster ophthalmicus" mit Beteiligung der Cornea) und Ohr („Zoster oticus"). Gefürchtet ist die nekrotisierende Zoster-Retinitis. Weitere Komplikationen sind Meningo-Enzephalitis, Myelitiden, auch der Befall anderer Hirnnerven (Brown 2001, Zou 2022).

Klinik

Oft bestehen Prodromi mit Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl und Photophobie, die nur selten von Fieber begleitet sind. An den erkrankten Stellen besteht oft zunächst nur eine Überempfindlichkeit, die innerhalb weniger Stunden bzw. Tage in Juckreiz und/oder Schmerzen übergeht. Die Schmerzen können den Effloreszenzen einige Tage vorausgehen. Diese zeigen sich häufig als segmentale (immer einseitige!) Rötung mit herpetiformen Bläschen im Bereich eines oder mehrerer Dermatome. Die Läsionen sind ulzerierend, oft auch hämorrhagisch, und trocknen allmählich ein. Sie sollten trocken und sauber gehalten werden, um bakterielle Superinfektionen zu verhindern. Insbesondere bei Befall mehrerer Dermatome bleiben in etwa 20 % unangenehme Schmerzsyndrome zurück. Von einer solchen Zosterneuralgie ist auszugehen, wenn die Schmerzen über einen Monat persistieren (Gnann 2002).

Diagnostik

Bei kutanem Befall reicht meist die Blickdiagnose. Bei untypischer Lokalisation (Extremitäten!) und komplizierten Fällen kann die Diagnose jedoch verkannt werden. Wer dann nicht ganz sicher ist, kann einen Abstrich aus einem Bläschen in einer Viruskultur ins Labor schicken. Ein Immunfluoreszenz-Assay ist vermutlich zuverlässiger. Eine VZV-Enzephalitis ist nur über Liquor-Diagnostik bzw. PCR nachzuweisen. Bei einseitigen, perakut auftretenden Hörstörungen sollte an einen Zoster oticus gedacht werden, der von außen nicht unbedingt erkennbar ist – entweder selber ins Ohr gucken oder in die HNO-Abteilung! Für Visusstörungen gilt das gleiche wie bei der CMV-Retinitis – zügig in die Ophtalmologie!

Therapie

Ein monosegmentaler Zoster kann ambulant mit oralem Aciclovir therapiert werden. Wichtig ist ein schneller Beginn. Eine systemische Therapie ist immer erforderlich, und die Dosierungen sind höher als bei HSV. Ein „Besprechen der Gürtelrose" ist erlaubt, aber nur mit gleichzeitigen Virustatika. Das Eintrocknen der Läsionen beschleunigt eine Zinkschüttelmixtur, die zugleich den Schmerz lindert: Handschuhe anziehen! Anfänglich sind die Läsionen hochinfektiös, und ungeimpfte Personen ohne Windpocken-Anamnese, insbesondere Schwangere, haben an einem Herpes zoster nichts zu suchen. Mit Analgetika (Novaminsulfon, Tramadol) sollte nicht gespart werden. Komplizierte, multisegmentale oder faziale Zoster-Episoden sind meist ein Fall für die intravenöse Therapie. Mit Valaciclovir und Famciclovir gibt es Alternativen zu Aciclovir. Ob Zoster-Neuralgien damit seltener auftreten, bleibt kon-

trovers (Li 2009, McDonald 2011). Diese Substanzen sind bislang bei HIV kaum getestet worden, bei Immunsupprimierten nicht zugelassen und deutlich teurer. Aciclovir-Resistenzen sind selten (Saint-Leger 2001) und können mit Foscarnet behandelt werden. Brivudin (Zostex®) sollte wegen unklarer Todesfälle (vor allem in Kombination mit Chemotherapien) nicht mehr verwendet werden.
Die Therapie von Zosterneuralgien ist schwierig. Carbamazepin oder Gabapentin helfen nur partiell, Steroide sind nicht sinnvoll (Gnann 2002). Seit 2007 sind in Europa Lidocainpflaster (Versatis®) zugelassen, die auf die schmerzende Stelle geklebt werden. Aufgrund möglicher lokaler Hautreizungen sollten die Läsionen abgeheilt sein. Die Wirkung tritt oft erst nach Tagen ein (Garnock-Jones 2009).

Prophylaxe

Die Varizellen-Lebendimpfung mit Zostavax® ist inzwischen durch einen wahrscheinlich effektiveren Tot-Impfstoff (Shingrix®) abgelöst worden. Shingrix® wurde 2018 für über 50jährige HIV-PatientInnen zugelassen. Dies gilt auch für solche mit einem Zoster in der Vorgeschichte, wenngleich hier die Datenlage dünner ist. Zu einer Zoster-Episode sollte ein gewisser Sicherheitsabstand (6 Monate) eingehalten werden. Zwei Impfungen im Abstand von 6-12 Monaten sind notwendig, andernfalls ist der Impferfolg gefährdet. Shingrix® verursacht relativ häufig Lokalreaktionen und auch, wenngleich meist in moderater Ausprägung, Myalgien, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen (Review: Short 2019).
Bei negativer Serologie und Varizellen-Exposition (hochinfektiös!) kann Hyperimmunglobulin (2 mg/kg i.v.) gegeben werden. Eine niedrig dosierte Dauertherapie kommt nur bei hartnäckigen Rezidiven in Frage. In einer randomisierten Studie wurden Zoster-Episoden durch Aciclovir verhindert (Barnabas 2016).

Therapie/Prophylaxe der VZV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Mindestens 7 Tage
1. Wahl	Aciclovir	Aciclostad® 5 x 1 Tbl. à 800 mg
Schwere Fälle		Aciclovir p.i.® 3 x 1–2 Amp. à 500 mg (3 x 10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 2 Tbl. à 250 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

Barnabas RV, Baeten JM, Lingappa JR. Acyclovir Prophylaxis Reduces the Incidence of Herpes Zoster Among HIV Individuals. JID 2016;213:551-5.

Brown M, Scarborough M, Brink N, et al. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2001, 12:79-83.

Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5 % medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. Drugs 2009, 69:2149-65.

Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2009, 2: CD006866.

Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with PIs. CID 1998, 27:1510-3.

McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. Antivir Ther 2012, 17:255-64.

Moanna A, Rimland D. Decreasing incidence of herpes zoster in the highly active antiretroviral therapy era. Clin Infect Dis 2013, 57:122-5.

Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. Clin Infect Dis 2001, 33:2061-7.

Short MD, Fergus C. Which patients should receive the herpes zoster vaccine? JAAPA 2019, 32:18-20.

Zou J, Krentz HB, Lang R, et al. Seropositivity, Risks, and Morbidity From Varicella-Zoster Virus Infections in an Adult PWH Cohort From 2000-2020. Open Forum Infect Dis 2022, 9(8):ofac395.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Die PML ist eine schwere Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems. Sie wird durch das JC-Virus (JCV) verursacht, einem einfach gebauten, weltweit verbreiteten Polyomavirus. JCV wurde nach den Initialen des Patienten John Cunningham benannt, aus dem es 1971 erstmalig isoliert wurde (Major 1992). JC hat also nichts – wie häufig irrtümlich angenommen – mit dem Jakob-Creutzfeldt-Syndrom zu tun. Angesichts weltweiter Seroprävalenzen von bis zu 80 % wird von einer latent persistierenden Infektion mit einem normalerweise apathogenen JCV-Archetyp ausgegangen. Niere und Knochen scheinen wichtige Reservoire zu sein. Erst bei gestörter zellulärer Immunantwort kommt es zu einer Reaktivierung bzw. Transformation des Archetyps in das JCV, das letztlich die PML auslöst. Der Unterschied zwischen Archetyp und PML-JCV liegt in der nicht kodierenden regulatorischen Region der viralen DNA. Da diese Region bei jedem PML-Fall unterschiedlich aussieht, wird davon ausgegangen, dass die pathogenen JCV-Stämme nicht übertragen werden, sondern in dem jeweiligen Wirt – über Jahre – aus den apathogenen Varianten entstehen (Pavlovic 2015).
Sicher scheint, dass JCV über Leukozyten ins ZNS gelangt und hier vor allem die Oligodendrozyten und damit die Markscheiden bildenden Zellen befällt. Deren Untergang zeigt sich makroskopisch als multifokale Demyelinisierung. Betroffen ist überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und teilweise auch die graue Hirnsubstanz. Die PML ist eine klassische opportunistische Infektion. Sie kann bei hämatologischen Erkrankungen auftreten, aber auch unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab, Efalizumab und vor allem Natalizumab (Misbah 2017). Menschen mit HIV sind jedoch weiterhin ab häufigsten betroffen.
Ein schwerer Immundefekt ist häufig, aber nicht obligat – die CD4-Zellen liegen bei Manifestation zwar in etwa 75 % unter 100/µl, in 5–10 % jedoch über 200 CD4-Zellen/µl (Gasnault 2008). Der Rückgang der Inzidenz ist nicht so stark wie bei anderen OI; sie liegt heute bei etwa einem Drittel aus der Ära vor ART (Engsing 2009). Nach der zerebralen Toxoplasmose ist die PML die zweithäufigste neurologische OI bei HIV (Antinori 2001).
Die Prognose war früher, ohne ART, sehr schlecht – die Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zum Tod lag zwischen 3 und 6 Monaten. Meist starben die Erkrankten nach wochenlanger Bettlägerigkeit an sekundären Komplikationen. Unter ART sind langsamere Verläufe und sogar Vollremissionen möglich (Albrecht 1998). Bei 1.427 PML-PatientInnen in Frankreich stieg das Ein-Jahresüberleben von 20 % vor 1996 auf 54 % in 1996-2004 (Gasnault 2008). Aus Spanien oder Dänemark wurden allerdings eher niedrigere Raten berichtet (Falco 2008, Engsing 2009). Vollremissionen werden am ehesten bei der inflammatorischen PML im Rahmen eines IRIS beobachtet (Du Pasquier 2003, Hoffmann 2003, Tan 2009). Prognostisch relevant scheinen die Höhe der CD4-Zellen sowie die Stärke der JCV-spezifischen Immunantwort zu sein; die Höhe der JCV-Viruslast spielt dagegen keine Rolle (Khanna 2009, Marzocchetti 2009). Insgesamt ist die PML auch heute noch die OI mit der höchsten Mortalität (ART-CC 2009).

Klinik

Die Klinik bietet durch die unterschiedlich lokalisierten Entmarkungsherde ein breites Spektrum, zeigt aber doch einige Charakteristika. So sind neben kognitiven Störungen, die von leichten Konzentrationsstörungen bis zur Demenz reichen, vor allem fokale neurologische Ausfälle typisch. Am häufigsten sind Mono- oder Hemiparesen, Sprachdefizite, aber auch Visusdefizite – wir haben mehrere Erblindungen

gesehen. Die Ausfälle können als diskrete Koordinationsstörungen beginnen und rasch zu erheblichen Behinderungen führen. Epileptische Anfälle sind möglich. Sensibilitätsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen sind selten und sprechen eher für eine zerebrale Toxoplasmose.

Diagnostik

Besteht der klinische Verdacht auf eine PML, sollte dieser rasch objektiviert werden. Im CCT werden die (hypodensen) Läsionen nur unzureichend dargestellt. Das MRT ist sowohl hinsichtlich Zahl als auch Größe der Läsionen viel sensitiver. Es offenbart meist in T2-Wichtung und in der FLAIR-Sequenz signalintense Herde, die in T1-Wichtung hypointens sind und meist ohne Gadolinium-Enhancement oder Masseneffekt bleiben. Unter ART sind jedoch inflammatorische Verläufe mit teilweise deutlichem Enhancement möglich (siehe *Immunrekonstitutionssyndrom*). Typischerweise bleibt die graue Substanz ausgespart – es handelt sich ja um eine „Leuko"-Enzephalopathie. Die Läsionen sind fast immer asymmetrisch.
Die Abgrenzung von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem Lymphom ist mit dem MRT meist gut möglich. Die riesigen, flächigen Läsionen über eine ganze Hemisphäre, wie sie oft in Lehrbüchern zu sehen sind, sind nicht obligat. Jede PML fängt klein an – diskrete, lokalisierte, solitäre Läsionen schließen die Diagnose nicht aus. Die PML kann überall im Gehirn lokalisiert sein, Prädilektionsstellen gibt es nicht. Oft sind die Herde parieto-okzipital oder periventrikulär gelegen, aber auch das Kleinhirn kann betroffen sein. Schwierig ist die Abgrenzung gegenüber einer HHV-6-Infektion (Caserta 2004) oder auch einer HIV-bedingten Leukoenzephalopathie (Langford 2002).
Die klinisch-radiologische Diagnose ist deshalb nicht beweisend. Wichtig ist eine Liquoruntersuchung. Hier fehlen meist, sofern keine Koinfektionen bestehen, die unspezifischen Entzündungszeichen. Allerdings ist das Gesamteiweiß meist geringgradig erhöht. Eine Pleozytose liegt dagegen nur selten vor, und mehr als 100/3 Zellen sprechen eher gegen eine PML. Der Liquor sollte auf JCV untersucht bzw. in ein JCV-erfahrenes Labor geschickt werden. Neuere PCR-Techniken besitzen eine Sensitivität von rund 80 % bei einer Spezifität von weit über 90 %.
Bei klinisch-radiologischem Verdacht und positiver JCV-PCR ist die Diagnose sehr wahrscheinlich. Eine Hirnbiopsie ist dann überflüssig. Eine negative PCR schließt die PML allerdings nicht sicher aus. Die Höhe der JCV-Viruslast variiert stark und korreliert nicht mit dem Ausmaß der Läsionen (Eggers 1999, Garcia 2002, Bossolasco 2005). Viele Menschen mit PML haben unter ART eine niedrige oder nicht detektierbare JCV-Viruslast im Liquor (Bossollasco 2005). Hier kann in Einzelfällen doch eine stereotaktische Hirnbiopsie notwendig werden. Ein ausgefeilter diagnostischer Algorithmus wurde publiziert (Berger 2013).

Therapie

Eine wirksame Therapie gibt es bis heute nicht. Foscarnet, Interferon, Immunstimulatoren, Steroide, aber auch Chemotherapien mit Camptothecin/Topotecan oder Cytosin-Arabinosid (Hall 1998) sind wirkungslos. Auch das Nukleotidanalogon Cidofovir, das für die CMV-Retinitis zugelassen ist und dem zunächst positive Effekte zugeschrieben worden waren, blieb in einer Metaanalyse von 370 PatientInnen (De Luca 2008) ohne Benefit – es sollte nicht gegeben werden.
Der serotonerge Rezeptor 5HT2AR ist ein Rezeptor für JC-Viren, um menschliche Gliazellen infizieren zu können (Elphick 2004); die Blockade könnte somit ein therapeutisches Ziel sein. Fallbeispiele gibt es für Neuroleptika wie Risperidon und

Mirtazapin, die serotonerge Rezeptoren blockieren (Verma 2007, Focosi 2008, Cettomai 2009). Kontrollierte Studien fehlen.
Das nach *in vitro*-Daten (Brickelmeier 2009) und nach positiven Fallberichten schon mit Hoffnungen bedachte Mefloquin blieb in einer randomisierten Studie jeden Nachweis eines Effekts schuldig (Clifford 2013). Ein weiterer Ansatz ist Pembrolizumab, das als Checkpoint-Inhibitor in einer kleinen unkontrollierten Fallserie einen gewissen Effekt zeigte (Cortese 2019). Die meisten Fallberichte gibt es bei HIV-negativen Fällen (Review: Corey 2022).
Viele ExpertInnen sind derzeit allerdings eher pessimistisch hinsichtlich wirkungsvoller PML-Therapien in den nächsten Jahren (Pavovic 2015, Du Pasquir 2019): und zwar nicht nur aufgrund des fehlenden Tiermodells, der Seltenheit der Erkrankung und des rapiden Progress der meist komorbiden Betroffenen, die kontrollierte Studien meist unmöglich machen – es bleibt auch fraglich, ob sich mit systemischen Therapien überhaupt Konzentrationen erreichen lassen werden, um die außerordentlich hohe Replikation von JCV im Gehirn bei PML zu stoppen.
Es bleibt derzeit bei HIV deshalb absolut vorrangig, bei jeder PML die ART zu optimieren. Die Wiederherstellung der JCV-spezifischen Immunantwort bestimmt den Verlauf entscheidend mit (Khanna 2009, Marzocchetti 2009, Gasnault 2011). Unsere frühe Beobachtung, dass sich die Prognose unter ART signifikant verbessert (Albrecht 1998), wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt (Clifford 1999, Berenguer 2003, Khanna 2009, Gasnault 2011). Schon angesichts eines in vitro demonstrierten Synergismus von HIV und JCV sollte HIV maximal supprimiert werden. Zwar sind auch progrediente Verläufe unter ART möglich, doch bleibt sie bis heute die einzige wirkliche Hoffnung. Gängige Meinung ist, dass vor allem liquorgängige Substanzen verwendet werden sollten. Bewiesen ist dies ebenso wenig wie die Verwendung intensiver ART-Regime (Gasnault 2011).

Therapie/Prophylaxe der PML

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	ART	Wichtigstes Ziel ist die maximale HIV-Suppression und Immunrekonstitution! Möglichst liquorgängige Substanzen integrieren
Experimentell		Außerhalb von Studien nichts zu empfehlen, evtl. Risperidon, Mirtazapin, ggf. Pembrolizumab als klinischer Heilversuch?
Prophylaxe		Nicht vorhanden. Auch eine Expositionsprophylaxe gibt es nicht

Literatur

Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS 1998, 12:1149-1154.

Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. J Neurovirol 2001, 7:323-8.

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. Clin Infect Dis 2009, 48:1138-51

Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2003, 36: 1047-52.

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. Neurology 2013, 80:1430-8.

Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 1998, 44:341-9.

Bossolasco S, Calori G, Moretti F, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Infect Dis 2005, 40:738-44.

Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2009, 53:1840-9.

Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. Curr Infect Dis Rep 2004, 6: 316-321.

Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch Neurol 2009, 66:255-8.

Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. J Neurovirol 2013 [Epub ahead of print]

Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1999, 52:623-5.

Corey S, Smith BR, Cortese ICM. Promise and Challenges of Checkpoint Inhibitor Therapy for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2022 Oct 1.

Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. NEJM 2019, 380:1597-1605.

De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. AIDS 2008, 22:1759-67.

Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? J Neurovirol 2003; 9 Suppl 1:25-31.

Du Pasquier RA. Pembrolizumab as a treatment for PML? Waiting for Godot. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019, 6:e629.

Eggers C, Stellbrink HJ, Buhk T, Dorries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy – a longitudinal study. J Infect Dis 1999, 180:1690-4.

Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. Science 2004;306:1380-3.

Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. J Infect Dis 2009, 199:77-83.

Falcó V, Olmo M, del Saz SV, et al. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. J AIDS 2008, 49:26-31.

Focosi D, Kast RE, Maggi F, et al. 5-HT2a inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: old drugs for an old disease. J Infect Dis 2008, 197:328.

Garcia De Viedma D, Diaz Infantes M, Miralles P, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. Clin Infect Dis 2002, 34:1568-75.

Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. PLoS One 2011, 6:e20967.

Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV infection. N Engl J Med 1998, 338:1345-51.

Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1142-4.

Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2009, 48:1459-66.

Khanna N, Wolbers M, Mueller NJ, et al. JC virus-specific immune responses in human immunodeficiency virus type 1 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. J Virol 2009, 83:4404-11

Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. AIDS 2002, 16:1019-29.

Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. Clin Microbiol Rev 1992, 5:49-73.

Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 2009, 73:1551-8.

Misbah SA. Progressive multi-focal leucoencephalopathy – driven from rarity to clinical mainstream by iatrogenic immunodeficiency. Clin Exp Immunol 2017, 188:342-352.

Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. Ther Adv Neurol Disord 2015, 8: 255–273.

Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. Neurology 2009 Jan 7. [Epub ahead of print]

Verma S, Cikurel K, Koralnik IJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. J Infect Dis 2007;196:709-11.

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien treten auch bei relativ gutem Immunstatus (über 200 CD4-Zellen/µl) auf; die Assoziation mit einer Immunschwäche ist nicht zwingend, und der Rückgang der Inzidenz ist durch ART moderater als bei anderen OI. AIDS-definierend sind ausschließlich wiederholte, radiologisch (und) kulturell nachgewiesene akute Pneumonien (mehr als eine in den letzten 12 Monaten). Zu unterscheiden ist zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien. Bei ersteren sollte eine genaue Anamnese (Reisen? Tierkontakte?) erhoben werden. Nosokomiale Pneumonien werden oft durch Hospitalkeime (Klebsiellen, Staphylokokken oder Pseudomonas) verursacht (Franzetti 2006). Die Therapie sollte an die lokale Resistenzlage und Erfahrungen angepasst werden (Gant 2000, Vogel 2000).
Das hiesige Erregerspektrum ambulant erworbener Pneumonien unterscheidet sich nicht wesentlich von dem nicht infizierter Menschen. Die häufigsten Erreger sind auch bei HIV Pneumokokken und *Hämophilus influenza*. Bei Jüngeren spielen Mykoplasmen eine Rolle. Klebsiellen, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeroginosa* sind zu beachten, Legionellen sind eher selten. Intravenös Drogenabhängige haben ein höheres Risiko. Nikotin-, Alkoholabusus und vorbestehende Lungenerkrankungen sind weitere Risikofaktoren (Grau 2006, De 2013), in der SMART-Studie waren es Therapiepausen und Nikotinabusus (Gordin 2008). Nikotinkarenz reduziert das Risiko deutlich (Bénard 2010). Niedrige CD4-Zellen und Leberzirrhose sind Risikofaktoren für schwere Verläufe (Manno 2009, Madeddu 2010).

Klinik/Diagnostik

Akut auftretendes, meist hohes Fieber sowie Husten mit Auswurf sind typisch. Die Atmung schmerzt durch die Begleitpleuritis, eine ausgeprägte Dyspnoe besteht dagegen eher selten. Mit der Auskultation der Infiltrate gelingt die Abgrenzung zur PCP fast immer. Wenn man etwas hört, ist es keine PCP! Der Rö-Thorax sichert die Diagnose. Das CRP ist deutlich erhöht, die LDH meist normal. Blutkulturen sollten vor Therapiebeginn und bei Temperaturen über 38,5 Grad mehrfach abgenommen werden. Hauptprobleme der Blutkultur sind die Dauer der Diagnostik (24–48 Stunden) und eine relativ geringe Sensitivität. Die Kultur ist allerdings das einzige Verfahren, das eine Resistenztestung erlaubt. Mittels Sputumprobe kann die Ätiologie in rund der Hälfte der Fälle festgestellt werden – ihr Nutzen ist jedoch umstritten (Cordero 2002). Dies gilt auch für den Pneumokokken-Antigen-Nachweis im Urin und die Diagnostik auf andere spezifische Erreger. S3-Leitlinien empfehlen bei allen PatientInnen, die wegen einer mittelschweren bis schweren Pneumonie hospitalisiert wurden, eine Basis-Erregerdiagnostik mit mindestens zwei Blutkulturpärchen, einem Urin-Antigentest auf Legionellen und einer Untersuchung des Sputums. Ist die Verarbeitung innerhalb von 2–4 Stunden für Gramfärbung und Kultur nicht möglich, ist die Sputumuntersuchung verzichtbar (Ewig 2016).

Therapie

Die Behandlung bakterieller Pneumonien gleicht prinzipiell der von HIV-negativen Fällen. Die Therapie sollte empirisch und zügig begonnen, eine Sputum- bzw. Blutkultur nicht abgewartet werden. Fälle mit schlechtem Immunstatus unter 200 CD4-Zellen/µl sollten stationär aufgenommen werden (Madeddu 2010). Dies gilt auch bei hohem Fieber (über 39,5 Grad), schlechter Compliance, Zeichen der Organinsuffizienz, ZNS-Störungen (Verwirrung) oder Störungen der Vitalzeichen (Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie) sowie höherem Lebensalter (über 65 Jahre). In den Leitlinien wird vereinfacht auch der CRB-65 Score verwendet (C = Confusion,

R = Respiratory rate >30/min, B = Blood pressure: Sys/diastolisch unter 90/60 mmHg, 65 = Patient ist ≥65 Jahre alt). Dieser reicht von 0 (kein Faktor) bis 4 (alle positiv), eine Aufnahme wird ab einem Score von 1 empfohlen. In neueren Leitlinien ist das Alter kein Kriterium mehr, es zählen nur noch Atemfrequenz, Blutdruck, O2-Sättigung (92 % als Grenze) und Bewusstsein.
Es sollte immer auf eine ausreichende Hydratation geachtet werden. Supportive Therapien mit Mukolytika wie N-Acetylcystein oder Antitussiva sind umstritten. Unter suffizienter Antibiotika-Therapie ist eine Besserung innerhalb von 48–72 Stunden zu erwarten. Bei klinischem Ansprechen reichen in der Regel 5–7 Tage. Das Paradigma „Packung aufbrauchen" ist gefallen, das neue heißt „so kurz wie möglich". Persistiert das Fieber, vor allem bei deutlichem Immundefekt, muss spätestens nach 72 Stunden muss die Therapie spätestens überdacht werden. Zu beachten ist, dass die gängigen Firstline-Therapien nicht gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirken.

Medikation

In den Leitlinien werden leichte (CRB-65= 0, O2-Sättigung >90 %), mittelschwere (1–2) und schwere Pneumonien (3–4, akute respiratorische Insuffizienz und/oder schwere Sepsis) unterschieden, die jeweils verschiedene Therapien erfordern (Ewig 2016). Das Erregerspektrum ist bei mittelschwerer und schwerer Pneumonie weitgehend identisch – die Kombinationen bei schweren Pneumonien (Intensivstation!) zielen vor allem darauf ab, mögliche Wirkungslücken reduzieren.
Bei leichten Pneumonien gilt ein Aminopenicillin als erste Wahl. Einige Behandler favorisieren solche mit Betalaktamase-Inhibitoren (BLI) wie Clavulansäure, wodurch sich das Wirkspektrum auf BL-bildende S. aureus, H. influenzae und Enterobakterien erweitert. Bei Penicillinallergie gelten Chinolone als Alternative, die Indikation wurde allerdings aufgrund (seltener) Haut- und Leberreaktionen deutlich eingeschränkt. Orale Cephalosporine werden ebenso wie Roxithromycin nicht mehr empfohlen (unterdosiert).

Ungezielte Therapien ambulant erworbener bakterieller Pneumonie (Tagesdosierungen, Auswahl)

Ambulant (leicht)		Dauer: 5 Tage
Erste Wahl	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan® 3 x 1 Tbl. à 875/125 mg
Alternative	Clarithromycin	Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Alternative	Azithromycin	Azithromycin® 1 x 1 Tbl. à 500 mg
Alternative	Moxifloxazin	Avalox® 1 x 1 Tbl. à 400 mg
Stationär		
Mittelschwer	Amoxicillin + Clavulansäure plus Makrolid 3 Tage	Augmentan® 3 x 1 Inf-Fl à 2,2 g **plus** Azithromycin® 1 x 1 Tbl. à 500 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Mittelschwer	Ceftriaxon plus Makrolid 3 Tage	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v. **plus** Azithromycin® 1 x 1 Tbl. à 500 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Schwer	Piperacillin + Tazobactam + Makrolid 3 Tage	Tazobac® 3 x 1 Inf-Fl. à 4,5 g i.v. **plus** Azithromycin® 1 x 1 Tbl. à 500 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Prophylaxe	Impfung (Pneumokokken-Polysaccharid)	Sequentiell: Zuerst Prevenar 13® und nach 6 Monaten mit Pneumovax 23® i.m.

Makrolide wie Azithromycin oder Clarithromycin kommen in leichten Fällen in Frage, allerdings nur bei PatientInnen ohne Komorbiditäten – ob die HIV-Infektion als eine solche zu werten ist (die Leitlinien führen sie im Gegensatz zu Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen oder COPD nicht gesondert auf), bleibt unklar und sollte im Einzelfall entschieden werden. Makrolide haben Vorteile bei atypischen Erregern wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Allerdings nehmen makrolidresistente Pneumokokken in Deutschland zu (ca. 14 %). Es bestehen Schwächen bei Hämophilus-Stämmen.
Mittelschwere und schwere Pneumonien sollten stationär und intravenös behandelt werden. Die Kombination mit Makroliden wird prinzipiell empfohlen, obgleich die Datenlage nicht eindeutig ist. Um Daten zu Therapie und Erregerspektrum zu gewinnen, wurde die laufende CAPNETZ-Studie in 2017 auch für HIV-PatientInnen geöffnet (Ansprechpartnerin: Grit Barten, email: grit.barten@capnetz.de).

Prophylaxe

Die Pneumovax®-Impfung ist bei mehr als 200 CD4-Zellen/µl zu empfehlen, wahrscheinlich aber auch darunter schon protektiv (Penaranda 2007). Der 13-valente Konjugatimpfstoff Prevenar 13® soll eine bessere Immunogenität haben, hat jedoch ein schmaleres Spektrum. Die STIKO empfiehlt eine Sequenz aus zunächst Prevenar13® und nach 6 Monaten Pneumovax® (siehe das Kapitel *Impfungen*).

Literatur

Barakat LA, Juthani-Mehta M, Allore H, et al. Comparing clinical outcomes in HIV-infected and uninfected older men hospitalized with community-acquired pneumonia. HIV Med 2015;16:421-30.

Bénard A, Mercié P, Alioum A, et al. Bacterial Pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. PLoS One 2010, 5:e8896.

Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002, 21:362-7.

De P, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Systematic review and meta-analysis: influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV. BMC Med 2013, 11:15.

Ewig S, Höffgen G, Kern WK et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. Pneumologie 2016; 70: 151-200.

Franzetti F, Grassini A, Piazza M, et al. Nosocomial bacterial pneumonia in HIV-infected patients: risk factors for adverse outcome and implications for rational empiric antibiotic therapy. Infection 2006;34:9-16.

Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2000, 6:226-33.

Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. Am J Respir Crit Care Med 2008, 178:630-6.

Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2005;165:1533-40.

Madeddu G, Fiori ML, Mura MS. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. Curr Opin Pulm Med 2010 Feb 11.

Manno D, Puoti M, Signorini L, et al. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis. Infection 2009, 37:334-9.

Penaranda M, Falco V, Payeras A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. Clin Infect Dis 2007;45.

Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS 2002, 16:85-95.

Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.v. und der Deutschen Atemwegsliga. Chemotherapie Journal 2000, 1:3-23

Kryptosporidien

Die Kryptosporidiose ist eine parasitäre, fäkal-oral übertragene Darmerkrankung. Unter den zahlreichen Spezies dieser intrazellulären Protozoen sind vor allem *Cryptosporidium parvum* und *hominis* relevant. Es können sowohl immunkompetente als auch immungeschwächte Menschen betroffen sein (Review: Checkley 2015). Seit der Erstbeschreibung 1976 zählen Kryptosporidien weltweit zu den wichtigsten Durchfallkeimen, bei Kindern gelten sie nach Rotaviren als der zweiwichtigste Erreger schwerer Diarrhoen. Haupt-Infektionsquellen sind Tiere, kontaminiertes Wasser und Nahrungsmittel. Die Inkubationszeit beträgt etwa 10 Tage. Während die Diarrhoen bei HIV-PatientInnen mit mehr als 200 CD4-Zellen/µl meist nach wenigen Tagen verschwinden, kann die Kryptosporidiose bei massivem Immundefekt unter 50 CD4-Zellen/µl durch Wasser- und Elektrolytverluste chronisch werden (Colford 1996). Die chronische – nicht akute – Erkrankung ist AIDS-definierend.

Klinik

Die wässrigen Diarrhoen können so stark sein, dass sie über Elektrolytverlust und Exsikkose zum Tode führen. 20 Stuhlentleerungen pro Tag sind nicht selten. Meist bestehen Tenesmen, oft Übelkeit und Erbrechen. Allerdings ist die Variabilität der Symptome groß. Fieber fehlt meistens. Gelegentlich kommt es zu einem Befall der Gallengänge mit erhöhten Gallenenzymen. Auch Pankreatitiden sind möglich.

Diagnostik

Wichtig ist, dass das Labor bei Versendung der Stuhlproben explizit auf den Verdacht hingewiesen wird. Andernfalls werden Kryptosporidien meist übersehen. Hat das Labor Erfahrung, reicht meist eine Stuhlprobe für den Nachweis mittels Immunfloureszenzmikroskopie. Antikörper oder sonstige Diagnostik helfen dagegen nicht weiter. Differentialdiagnostisch kommen alle Durchfallkeime in Frage.

Therapie

Bei gutem Immunstatus sind die Diarrhoen selbstlimitierend; wird ein schlechter Immunstatus durch ART verbessert, führt dies oft zu einer Heilung (Carr 1998, Miao 2000). Zusätzlich sollten Loperamid und/oder Tinctura opii simplex (BTM-Rezept, Maximaldosen „ausreizen"!) gegeben werden. Ist dies nicht erfolgreich, sollten andere Durchfallmittel, eventuell auch Sandostatin®, probiert werden. Auf eine gute Hydratation ist zu achten – gelegentlich sind Infusionen notwendig.
Alle spezifischen Therapien sind suboptimal (Review: Diptyanusa 2021). Wir haben teilweise gute Erfahrungen mit Nitazoxanid (Alinia®, Cryptaz) gemacht. Dieses Antihelminthikum war in einer kleinen, randomisierten Studie wirksam (Rossignol 2001). Nitazoxanid wurde 2005 in den USA für Kryptosporidien-assoziierte Durchfälle bei Immunkompetenten zugelassen, es kann importiert werden. Für AIDS-PatientInnen gibt es keine Zulassung, bei HIV-infizierten Kindern mit Kryptosporidien war es in einer doppelblind randomisierten Studie ohne Wirkung (Amadi 2009).
Rifaximin (Xifaxan®) ist ein nicht resorbierbares Rifampicin-Derivat, das in den USA als Durchfallmittel zugelassen ist. Bei AIDS gibt es Fallberichte (Gathe 2008).
Paromomycin (Humatin®), ein nicht-resorbierbares Aminoglykosid-Antibiotikum, hatte in kleinen, unkontrollierten Studien einen günstigen Effekt auf die Diarrhoen (White 2001). In einer doppelblind-randomisierten Studie zeigte sich jedoch kein Vorteil gegenüber Placebo (Hewitt 2000). Möglicherweise gibt es aber einen gewissen Effekt in Kombination mit Azithromycin (Smith 1998).

Therapie/Prophylaxe der Kryptosporidien (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Symptomatisch	Loperamid + Opiumtinktur	Imodium® 2–6 x 1 Kps. à 2 mg **oder** Imodium Lösung® 2–6 x 10 ml **und/oder** Tinctura opii simplex 1 % = 4 x 5–15 Tropfen
Symptomatisch	Octreotid	Sandostatin Injektionslösung® 2–3 x 1 Amp à 50 µg s.c. (Dosis nur langsam steigern)
Heilversuch	Nitazoxanid	Cryptaz™ 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Heilversuch	Rifaximin	Xifaxan™ 2 x 2 Tbl. à 200 mg
Heilversuch	Paromomycin + Azithromycin	Humatin Pulvis® 3 x 1 Btl. à 1 g **plus** Ultreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg
Prophylaxe		Expositionsprophylaxe: Kein Leitungswasser trinken

Prophylaxe

Eine anerkannte Prophylaxe existiert nicht, obwohl in retrospektiven Studien Rifabutin und Clarithromycin protektiv waren (Holmberg 1998). Wichtiger ist, in Ländern mit Hygiene-Problemen kein Leitungswasser zu trinken. Der Kontakt zu menschlichen und tierischen Fäkalien sollte vermieden werden. Kryptosporidien sind gegen die meisten Desinfektionsmittel resistent. Im Krankenhaus reichen jedoch die üblichen Hygienemaßnahmen (Handschuhe) aus. Die Betroffenen brauchen nicht isoliert zu werden, sollten aber besser nicht mit Immunsupprimierten zusammengelegt werden.

Literatur

Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. Lancet 2002, 360:1375-1380.

Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. BMC Infect Dis 2009, 9:195.

Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998, 351:256-61.

Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. Lancet Infect Dis 2015, 15:85-94.

Colford JM Jr, Tager IB, Hirozawa AM, et al. Cryptosporidiosis among patients infected with HIV. Factors related to symptomatic infection and survival. Am J Epidemiol 1996, 144:807-16.

Diptyanusa A, Puspa Sari I. Treatment of human intestinal cryptosporidiosis: A review of published clinical trials. Int J Parasitol Drugs Drug Resist 2021, 17:128-138.

Gathe JC Jr, Mayberry C, Clemmons J, Nemecek J. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. J AIDS 2008, 48:363-4.

Griffiths JK. Treatment for AIDS-associated cryptosporidiosis. J Infect Dis 1998, 178:915-6.

Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced HIV infection. Clin Inf Dis 2000, 31:1084-92.

Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. JAMA 1998, 279:384-6.

Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 124-9.

Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by Cryptosporidium parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. J Infect Dis 2001, 184:103-6.

Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. J Infect Dis 1998, 178:900-3.

White AC, Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. Clin Inf Dis 2001, 32:1516-7.

Kryptokokken

Infektionen durch den Hefepilz *Cryptococcus neoformans* sind in Europa selten. In den USA, Afrika und Südostasien sind sie sehr viel häufiger, weltweit zählen sie zu den wichtigsten AIDS-definierenden Erkrankungen (Review: Rajasingham 2017). *C. neoformans* wird wahrscheinlich per Inhalation übertragen. Vogelkot ist ein wichtiges Erregerreservoir. Die Lungeninfektion verläuft bei immunkompetenten Personen gelegentlich inapparent, bei HIV ist sie meist Beginn einer disseminierten Erkrankung. Hauptmanifestationsort neben den Lungen ist, nach hämatogener Streuung, das ZNS. Allerdings kommen auch isolierte Hautmanifestationen und Lymphadenitiden vor, seltener auch ossärer oder urogenitaler Befall.
Die Kryptokokkose tritt fast immer bei massiver Immunschwäche auf. Von 114 PatientInnen in Deutschland hatten 87 % weniger als 100 CD4-Zellen/µl, der Median lag bei 30/µl (Weitzel 1999). Die Kryptokokkose wird außerdem relativ häufig im Rahmen eines IRIS gesehen. Unbehandelt verläuft sie tödlich – weltweit verursacht etwa 15 % aller AIDS-Todesfälle (Rajasingham 2017). Die Therapie ist kompliziert, langwierig und nur stationär zu empfehlen. Rezidive waren früher häufig (mindestens 15 %), durch ART heute aber seltener geworden.

Klinik

Die *ZNS-Manifestation* mit einem enzephalitischen Bild ist am häufigsten (ca. 80 %). Kopfschmerzen, Fieber und innerhalb weniger Tage zunehmende Bewusst-seinsstörungen (Verwirrung) sind typisch. Mitunter bestehen auch Gang-, Hör- oder Visusstörungen sowie Paresen, vor allem der Hirnnerven. Fast immer ist der Hirndruck erhöht. Eine meningeale Reizsymptomatik fehlt dagegen meist. Im Rahmen eines IRIS ist die Klinik oft untypisch und durch Abszedierungen gekennzeichnet (Manfredi 1999). Bei *pulmonalem Befall* bestehen Symptome einer atypischen Pneumonie mit unproduktivem Husten und Brustschmerzen. *Hautläsionen* können anfangs wie Mollusken aussehen, die später zu ulzerativen Läsionen konfluieren.

Diagnostik

Eine Kryptokokkose ist akut lebensbedrohlich, es ist keine Zeit zu verlieren. Bei jedem Verdacht (positives Cryptococcus-Antigen!) sollten Lunge (HR-CT!) und ZNS (MRT Kopf!) zügig untersucht werden. Das Spektrum im HR-CT der Lunge ist vielfältig: Verstreute, kleine Herde wie bei TBC sind möglich, ebenso scharf abgrenzbare, an Bronchopneumonien erinnernde Infiltrate. Kavernen-Bildungen, auch Bronchiektasen kommen vor. Es sollte versucht werden, den Erreger über eine BAL zu identifizieren. Das MRT des Kopfes ist im Gegensatz zur Toxoplasmose und zum zerebralen Lymphom oft unauffällig, und einzelne oder multiple Massenläsionen („Kryptokokkome“) sind selten. Dennoch ist der Hirndruck in 50–70 % erhöht. Nach einer Funduskopie (Papillenödem?) und MRT sollte rasch eine Liquorpunktion erfolgen. Sie bringt mit einem Tuschepräparat fast immer die Diagnose. Auch bei pulmonaler oder anderer Lokalisation muss der Liquor untersucht werden, um einen ZNS-Befall auszuschließen. Cryptococcus-Antigen im Blut (Titer >1:8) ist ein guter Parameter und sollte immer bestimmt werden, vor allem bei niedrigen CD4-Zellen unter 100/µl (Jarvis 2011). Bei asymptomatischen Personen mit positivem Antigen liegt in einem Drittel bereits eine Meningitis vor (Wake 2017), sie sollten umgehend behandelt werden. Blutkulturen sind ebenfalls oft positiv. Bei kutanem Befall wird die Diagnose zumeist nur bioptisch gestellt.

Therapie

Bei ZNS-Befall sind akut mehrere Antimykotika zu kombinieren. Fluconazol alleine reicht nicht, auch nicht in hohen Dosen. In großen randomisierten Studien aus Afrika lag die Mortalität in den ersten Wochen bei bis zu 40–60 % (Longley 2008, Makadzange 2009, Beardsley 2016). Kombinationen verhindern Resistenzen und erlauben die Verkürzung der Induktionstherapie auf 2 Wochen.

In Deutschland wurde bislang bei ZNS-Befall oft eine Dreifach-Kombination aus Amphotericin B, Flucytosin und Fluconazol über mehrere Wochen eingesetzt, Vollremission lassen sich bei etwa 80 % erreichen (Weitzel 1999). Liposomales Amphotericin (Ambisome®) ist – abgesehen von einer geringeren Toxizität – wohl etwas wirksamer als konventionelles Amphotericin B (Leenders 1997, Hamill 1999).

Unlängst wurden die Ergebnisse der großen AMBITION-Studie veröffentlicht (Jarvis 2022). In dieser war die Einmalgabe hochdosierten liposomalen Amphotericins (10 mg/kg) an Tag 1 plus jeweils 14 Tage Flucytosin (100 mg/kg pro Tag) und Fluconazol (1200 mg pro Tag) mit der seit 2018 von der WHO empfohlenen Standardtherapie verglichen worden. Diese bestand aus einer Kombination aus Amphotericin-B (1 mg/kg pro Tag) plus Flucytosin (100 mg/kg) für 7 Tage, gefolgt von Fluconazol (1200 mg pro Tag) für weitere 7 Tage. Klinisch war die Einmalgabe Ambisome® nicht unterlegen, die Toxizität sogar reduziert, so dass diese Kombination bereits in einigen Leitlinien Einzug gehalten hat (Ngan 2022).

Der *Induktionstherapie* folgt nach 2 Wochen eine mindestens 8-wöchige *Erhaltungstherapie* mit hochdosiertem Fluconazol (400–800 mg pro Tag), für die anschließende *Sekundärprophylaxe* für mindestens ein Jahr kann die Dosis auf 200 mg reduziert werden.

Wenn Amphotericin B nicht verfügbar ist, ist die Kombination aus Flucytosin und Fluconazol besser als Fluconazol allein (Nussbaum 2010). Fluconazol sollte insbesondere bei verwirrten Personen als Infusion gegeben werden. Die Therapie ist auch bei Ambisome®-haltigen Kombinationen sehr toxisch. Während der Induktionstherapie sind tägliche Kontrollen von Nieren- und Leberwerten, Blutbild und Elektrolyten zu empfehlen. Andere Azole sind (bis auf Voriconazol, Studien laufen) nur schlecht liquorgängig und sollten vermieden werden.

Schwierig ist der optimale Zeitpunkt der ART. Es besteht ein hohes IRIS-Risiko. Mehrere größere Studien aus Afrika zeigten, dass sowohl IRIS-Inzidenz als auch Mortalität sinken, wenn mindestens 4 Wochen gewartet wird (Makadzange 2010, Bisson 2013, Boulware 2014). Der zeitgleiche Beginn von Kryptokokken-Therapie und ART ist also auf jeden Fall zu vermeiden. Bei der ART sollte auf TDF (Nierenversagen) und interaktionsträchtige Substanzen verzichtet werden.

Bei isoliert pulmonalem Befall (Liquor negativ!) oder anderen extrazerebralen Manifestationen behandeln wir ohne Flucytosin. Einen positiven Kryptokokken-Antigen-Test ohne Klinik würden wir nur mit Fluconazol behandeln.

Der Therapieerfolg wird klinisch und mit wiederholten Lumbalpunktionen überwacht. Nach zwei Wochen ist der Liquor meist negativ (Saag 2000). Ist dies der Fall, kann auf eine Erhaltungstherapie umgestellt werden. Je schneller der Liquor negativ ist, desto besser ist die Prognose (Bicanic 2009, Chang 2012). Bei erhöhtem Hirndruck können therapeutische Liquorpunktionen sinnvoll sein (Rolfes 2014), mitunter sogar eine Liquordrainage (Graybill 2000), beides ist möglich (Xu 2022). Steroide sind schädlich und auf jeden Fall zu vermeiden (Beardsley 2016).

Therapie/Prophylaxe der Kryptokokkose (wenn nicht anders angegeben, Tagesdosierungen), zur Applikation siehe auch Medikamententeil. Mit ART mindestens 4 Wochen warten!

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens zwei Wochen
Therapie der Wahl	Amphotericin B	Amphotericin B® 1 x 0,5–0,75 mg/kg **oder** AmBisome® 1 x 3 mg/kg (auch Einmalgabe 1 x 10 mg/kg erwägen) **plus**
	+ Fluconazol	Diflucan® 3 x 1 Inf.-Flasche à 400 mg i.v. **oder** Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 3 x 2 Kps. à 200 mg **plus**
	+ Flucytosin	Ancotil® 4 x 1 Inf.-Flasche à 250 ml (2,5 g) i.v. (= 100–150 mg/kg verteilt auf 4 Einzelgaben)
Erhaltungstherapie		
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® oder Fluconazol CT/Stada 2 x 2 Kps. à 200 mg für 8 Wochen, dann 1 x 1 Kps. à 200 mg für ein Jahr, Absetzen erst ab >200 CD4-Zellen/µl >6 Monate und negativem Kryptokokken-Antigen
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

Prophylaxe

Die Exposition ist kaum zu verhindern. Eine Primärprophylaxe wird nicht empfohlen, da selbst in Endemiegebieten wie Thailand ein Überlebensvorteil ausblieb (McKinsey 1999, Chariyalertsak 2002). In einer Studie aus Uganda an 1.519 HIV-PatientInnen mit negativem Kryptokokken-AG und weniger als 200 CD4-Zellen traten von 19 Episoden 18 unter Placebo und nur eine unter Fluconazol auf, das Gesamtüberleben wurde aber nicht verbessert (Parkes-Ratanshi 2011).
Die Sekundärprophylaxe bzw. Erhaltungstherapie besteht aus Fluconazol, das deutlich wirksamer als Itraconazol ist (Saag 1999). Fluconazol kann bei Immunrekonstitution (über 100 CD4-Zellen, Viruslast drei Monate unter der Nachweisgrenze) und nach mindestens sechs Monaten Erhaltungstherapie abgesetzt werden (Aberg 2002, Kirk 2002, Vibhagool 2003, Mussini 2004). Zuvor sollte das Cryptococcus-Antigen kontrolliert werden (Mussini 2004). Bei positivem Antigen, das insbesondere bei hohen Titern mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist (Lortholary 2006), wird die Therapie besser fortgesetzt.

Literatur

Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a

Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to ART. J Infect Dis 2002, 185:1179-82.

Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. N Engl J MedEJM 2016;374:542-54.

Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. Clin Infect Dis 2009, 49:702-9.

Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early Versus Delayed Antiretroviral Therapy and Cerebrospinal Fluid Fungal Clearance in Adults With HIV and Cryptococcal Meningitis. Clin Infect Dis 2013, 56:1165-73.

Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 2014, 370:2487-98.

Chang C, Dorasamy A, Elliot J, et al. HIV+ Patients with CM Who Attain CSF Sterility Pre-cART Commencement Experience Improved Outcomes in the First 24 Weeks. Abstract 955, 19th CROI 2012, Seattle.CM

Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002, 34:277-84.

Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2000;30:47-54.

Hamill RJ, Sobel J, El-Sadr W, et al. Randomized double blind trial of Ambisome and amphotericin B in acute cryptococcal meningitis in AIDS patients. 39th ICAAC 1999, San Francisco; Abstract 1161.

Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. N Engl J Med 2022, 386:1109-1120.

Jarvis JN, Percival A, Bauman S, et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2011, 53:1019-23.

Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002, 137:239-50.

Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. AIDS 1997, 11:1463-71.

Longley N, Muzoora C, Taseera K, et al. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. Clin Infect Dis 2008, 47:1556-61.

Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2006, 20:2183-91.

Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. Clin Infect Dis 2010, 50:1532-8.

Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. Mycopathologia 1999, 148:73-8.

McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999, 28:1049-56.

Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with HAART: an international observational study. Clin Infect Dis 2004, 38:565-71.

Ngan NTT, Flower B, Day JN. Treatment of Cryptococcal Meningitis: How Have We Got Here and Where are We Going? Drugs 2022, 82:1237-1249.

Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. Clin Infect Dis 2010, 50:338-44.

Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2011, 11:933-41.

Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis 2017,17:873-881.

Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The Effect of Therapeutic Lumbar Punctures on Acute Mortality from Cryptococcal Meningitis. Clin Infect Dis. 2014 Jul 23. pii: ciu596.

Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999, 28:291-6.

Temfack E, Rim JJB, Spijker R, et al. Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid for Detecting Cryptococcal Meningitis in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. Clin Infect Dis 2021, 72:1268-1278.

Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients treated with HAART: a prospective, multicenter, randomized study. Clin Infect Dis 2003, 36:1329-31.

Wake RM, Britz E, Sriruttan C, et al. High Cryptococcal Antigen Titers in Blood are Predictive of Subclinical Cryptococcal Meningitis Among HIV-Infected Patients. Clin Infect Dis. 2017 Oct 5.

Weitzel A, Arasteh K, Mertenskötter T, et al. Kryptokokkosen bei HIV-positiven Patienten in Deutschland – eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-Infekt, Springer-Verlag; 1999.

Xu XL, Zhao T, Huang YQ, et al. Therapeutic lumbar puncture and lumbar drainage: which is more effective for the management of intracranial hypertension in HIV patients with cryptococcal meningitis? Results of a prospective non-randomized interventional study in China. Curr Med Res Opin 2022, 38:803-810.

Salmonellen-Septikämie

Die Infektion mit nicht-typhoiden Salmonellenarten, die bei Gesunden in der Regel lediglich eine Enteritis verursachen, kann bei Immunsupprimierten schwere Septikämien zur Folge haben (Jacobs 1985). Wichtigstes Erregerreservoir sind Nahrungsmittel, vor allem Geflügel. Rezidivierende, nicht-typhoide Salmonellen-Septikämien sind AIDS-definierend. In Mitteleuropa sind sie selten und machen weniger als 1 % aller AIDS-Fälle aus (Burckhardt 1999). In Südeuropa oder Afrika sind Salmonellosen dagegen die am häufigsten in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger (Gordon 2008). Beschrieben sind außer Septikämien auch Osteomyelitiden, Empyeme, Lungenabszesse, Pyleonephritiden oder Meningitiden (Albrecht 1992, Nadelman 1985). Rezidive sind durch ART seltener geworden (Hung 2007).

Klinik/Diagnostik

Die Betroffenen sind oft schwer krank. Schüttelfrost, hohes Fieber sind meistens vorhanden, Diarrhoen sind dagegen nicht obligat. Sofern nicht rechtzeitig behandelt wird, droht ein septischer Schock. Mittels Blutkulturen werden in erster Linie die Enteritis-Salmonellenstämme *S. enteritides* und *S. typhimurium* isoliert. Die Erreger von Typhus und Paratyphus, *S. typhi* und *S. paratyphi*, kommen nur selten vor.

Therapie/Prophylaxe

Ciprofloxacin ist Mittel der Wahl. Meist reicht die einwöchige intravenöse Gabe. Vor allem in Asien liegen die Resistenz-Raten teilweise bei bis zu 30 % (Hung 2007), es kommen dann Cefotaxim oder Ceftriaxon in Frage. Eine orale Erhaltungstherapie über 6–8 Monate sollte nicht zu früh abgesetzt werden (Hung 2001). Die früher lebenslange Rezidivprophylaxe nicht mehr erforderlich. Eine Primärprophylaxe wird nicht empfohlen, Regeln zur Nahrungsmittelhygiene sind zu beachten (siehe Kapitel *Reisemedizin*). Ausbrüche unter MSM wie bei den Shigellen (siehe Dermatologie) sind bislang nicht beobachtet worden.

Therapie/Prophylaxe der Salmonellen-Sepsis (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		7–14 Tage
Therapie der Wahl	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin 2 x 1 Inf-Fl. à 200 mg i.v.
Alternative	Ceftriaxon	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v.
Prophylaxe		Gegen Rezidive
	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin 2 x 1 Tbl. à 500 mg (6–8 Monate)

Literatur

Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Steiner P, Greten H. Salmonella typhimurium lung abscesses in an HIV-infected patient: successful treatment with oral ciprofloxacin. AIDS 1992, 6:1400-1.

Burckhardt B, Sendi P, Pfluger D, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999, 18:399-402.

Forrest GN, Wagner LA, Talwani R, Gilliam BL. Lack of fluoroquinolone resistance in non-typhoidal salmonella bacteremia in HIV-infected patients in an urban US setting. J Int Assoc Physicians AIDS Care 2009, 8:338-41.

Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. J Infect 2008, 56:413-22.

Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY, Sheng WH. Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of HAART. AIDS 2001, 15:645-7.

Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. Clin Infect Dis 2007;45.

Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the AIDS. Ann Intern Med 1985, 102:186-8.

Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. Salmonella bacteremia associated with the AIDS. Arch Intern Med 1985, 145:1968-71.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Im Jahr 1997 wurde erstmals über HIV-PatientInnen berichtet, die wenige Wochen nach Beginn einer ART ungewöhnliche CMV-Retinitiden (Jacobsen 1997) bzw. abszedierende MAC-Infektionen (Race 1998) entwickelt hatten. Wichtigste Gemeinsamkeit war eine ausgeprägte inflammatorische Komponente – schon früh wurde daher ein Syndrom postuliert, bei dem eine bereits vor Therapiebeginn latent vorhandene Infektion oder Erkrankung durch das sich restaurierende Immunsystem suffizienter bekämpft wird (Übersicht: Walker 2015). Dieses „Immunrekonstitutionssyndrom" oder „Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome" (IRIS) ist definiert ist als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, dass in zeitlichem Zusammenhang mit einem ART-Beginn steht. Neben der Aktivierung der zellulären Immunantwort sind auch Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes in die Pathogenese des IRIS involviert – offenbar sind die Mechanismen je nach Erkrankung und genetischem Profil aber unterschiedlich (Price 2001, Shelbourne 2005).
Als Response-Kriterium wird ein Viruslastabfall von mindestens einer Logstufe gefordert, und die Symptome dürfen nicht durch Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Non-Adhärenz erklärbar sein. Zu unterscheiden sind subklinische Infektionen, die unter ART demaskiert werden („unmasking IRIS"), von bereits zu ART-Beginn klinisch evidenten Infektionen, die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern („paradoxical IRIS"). Ein IRIS ist nicht auf Infektionen beschränkt; das Spektrum umfasst auch autoimmune Erkrankungen und Malignome. So ist das IRIS heute ein Panoptikum skurriler Fallberichte, denen eigentlich nur eins gemeinsam ist: dass es zu unerwarteten, klinisch meist beeindruckenden Problemen unter einer neu begonnenen, wirksamen ART kam. Das ART-Regime ist dabei egal: die eine zeitlang wiederholt aufgeworfene Hypothese, dass INSTIs das IRIS-Risiko erhöhen, hat sich nicht bewahrheitet (Zhao 2022).
Wie häufig ist das IRIS? Mangels Definition schwanken die Angaben. Wir halten bei weniger als 200 CD4-Zellen/µl eine Häufigkeit von 5-10 % für realistisch. Sehr niedrige CD4-Zellen, eine hohe Viruslast vor Therapiestart und ein rascher Abfall unter ART scheinen Prädiktoren zu sein, ebenso ein erhöhtes CRP vor ART-Beginn. Wenn nur die Fälle berücksichtigt werden, die bereits vor ART-Beginn mit Mykobakterien oder Kryptokokken infiziert waren, werden IRIS-Raten von 30 % und mehr beobachtet (Müller 2010).

Atypische mykobakterielle IRIS: Für MAC übersteigt die Zahl publizierter Fälle mit fistelnden Lymphadenitiden, kutanen oder muskulären Abszessen, Osteomyelitiden, Nephritiden oder Meningitiden den zitierbaren Rahmen. Die Lymphknoten-Abszesse treten meist in den ersten Wochen auf. Auch IRIS-Fälle mit *Mycobacterium xenopi* oder *kansasii* wurden beschrieben (Chen 2004, Phillips 2005).

TB-IRIS: In vier großen randomisierten Studien an ART-naiven PatientInnen mit TB lag die IRIS-Rate bei 18 % (Namale 2015). Gemein ist diesen Fällen, dass sie sich klinisch unter Tuberkulostase und ART-vermittelter Immunrekonstitution zunächst drastisch verschlechtern. Meningitiden, zum Teil aber auch exorbitante Lymphknotenschwellungen mit oft unspezifischer Histologie komplizieren den Verlauf. Die Gabe von Prednisolon war in einer placebokontrollierten Studie sehr effektiv und sollte erwogen werden (Meintjes 2010+2012). Die Mortalität bei TB-IRIS ist dann nicht erhöht, mit Ausnahme der tuberkulösen Meningitis (Török 2009).

CMV-IRIS: Bei einer CMV-Retinitis ist in etwa einem Drittel mit einem IRIS zu rechnen (Müller 2010). Die inflammatorische CMV-Retinitis mit visusbedrohender Vitritis, Papillitis und Makulaödem gilt heute als eigenständiges Syndrom und unterscheidet sich im Verlauf erheblich von der klassischen CMV-Retinitis (Jacobson 1997,

Karavellas 1999). Neovaskularisierungen bedrohen den Visus selbst nach Ausheilung (Wright 2003). Analog zu MAC zeigte sich auch hier, dass sich die CMV-spezifische Antwort in Fällen von Vitritis am stärksten verbessert (Mutimer 2002, Stone 2002). Inflammatorische CMV-Manifestationen beschränken sich nicht auf die Retina, sondern können auch andere Organe betreffen.

PML-IRIS: Die Klinik der „IRIS-PML" ist oft zunächst fulminanter als bei der klassischen PML. Untypisch ist auch ein Kontrastmittel-Enhancement, das sich mit der Zeit allmählich zurückbildet. Es besteht eine günstigere Prognose, die komplette Ausheilung ist möglich (Hoffmann 2003, Du Pasquier 2003). Zu Steroiden akut gibt es positive Fallberichte (Nuttall 2004, Tan 2009).

Kryptokokken-IRIS: Neben MAC/TBC und CMV sind Kryptokokken wahrscheinlich die wichtigsten IRIS-Erreger (Haddow 2010). Bei Koinfizierten liegt die Inzidenz bei bis zu 20 % (Sungkanuparph 2009, Müller 2010). Im MRT zeigt sich meist eine Choriomeningitis mit einem deutlichen Enhancement in den Plexus choroidei. Das Kryptokokken-Antigen im Liquor ist positiv, die Kultur bleibt jedoch negativ. Der Liquordruck ist oft besonders hoch (Shelburne 2005). Da das Kryptokokken-IRIS eine hohe Mortalität hat, sollte ART immer um einige Wochen verzögert und nie zeitgleich begonnen werden (Boulware 2014).

Andere Infektionen: Auch dazu hält das IRIS-Panoptikum diverse Fallbeispiele parat, so für Leishmaniosen (Badaró 2015), Histoplasmosen (De Lavaissière 2008), Penicilliosen (Ho 2010), Kokzidioidomykosen (Mu 2017), Pneumocysten (Mok 2014), Toxoplasmosen (Martin-Blondel 2011, van Bilsen 2017) oder Herpes-Infektionen (Tobian 2014). Auch Herpes zoster-Episoden und Schübe von Hepatitis B oder C scheinen unter ART aufzutreten, vor allem in den ersten Wochen (Martinez 1998, Behrens 2000, Chung 2002, Manegold 2001). Ein HHV-8-assoziiertes Kaposi-Sarkom kann sich unter ART zunächst deutlich verschlechtern (Bower 2005, Feller 2008). Ferner wurde über Exazerbationen von Mollusken, Warzen, Follikulitiden oder Dermatosen berichtet (Handa 2001, Lehloenyia 2006, Pereira 2007, Iarikov 2008). Sogar zu Parvoviren und Lepra gibt es Berichte (Nolan 2003, Couppie 2004, Watanabe 2011).

Andere Erkrankungen: Längst werden dem IRIS nicht mehr nur OI zugeschrieben, sondern auch Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, Lupus erythematodes, Sweet- und Reiter-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, aber auch akute Porphyrie, Gicht oder Sarkoidose, um nur einige zu nennen (Behrens 1998, Bevilacqua 1999, Fox 1999, Mirmirani 1999, Makela 2002, Neumann 2003, Sebeny 2010, Rasul 2011). So wurden sogar zwei Fälle der Peyronie-Krankheit, einer Penisfibromatose, berichtet (Rogers 2004).

Konsequenzen

PatientInnen die mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl (und einer gleichzeitig hohen Viruslast) eine ART beginnen, sollten in den ersten Wochen aufmerksam beobachtet werden. Wachsamkeit ist gerade bei jenen geboten, die sehr lange jegliche ART ablehnten, sich jetzt aber körperlich "angeschlagen" (subfebril?) fühlen und "nach längerer Überlegung" doch mit ART beginnen möchten. Hier liegt oft bereits eine latente Infektion vor. Je schlechter der Immunstatus und je länger er schlecht war, desto höher ist die Gefahr eines IRIS. Obwohl Studien belegen, dass Entzündungsparameter wie CRP, D-Dimere oder auch u.a. Zytokine wie IL-6 oder IL-7 prädiktiv für ein IRIS bzw. eine OI sind (Rodger 2009, Porter 2010, George 2017), hat dies noch nicht Eingang in die Routinediagnostik gefunden.

Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie und Funduskopie gehören dagegen vor ART-Beginn zum Standardprogramm. Prophylaxen können ein MAC-IRIS ebenso wenig verhindern (Phillips 2002+2005) wie die Gabe von Maraviroc (Sierra-Madero 2014). Insbesondere bei Mykobakteriosen sollte dagegen, wenn sie denn vorliegen, mit Steroiden nicht gespart werden. In einer randomisierten Studie zeigte sich ein deutlicher klinischer Vorteil durch Prednisolon (Meintjes 2018). Bei einem viral induziertem IRIS bringen Steroide wohl dagegen nichts (Meintjes 2012).
In jedem Fall sollte man sich auf untypische Lokalisationen und Verläufe der opportunistischen Infektionen einstellen. Es gibt nichts, was es nicht gibt, und nichts ist mehr so wie früher. Ein IRIS bedeutet nicht, dass die ART versagt hat. Die Prognose ist meist gut, die Mortalität nicht erhöht (Park 2006).

Literatur

Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. Localized osteomyelitis due to Mycobacterium avium complex in patients with HIV receiving HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:E8-E13.

Badaró R, Gonçalves LO, Gois LL, et al. Leishmaniasis as a Manifestation of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV-Infected Patients: A Literature Review. J Int Assoc Provid AIDS Care 2015, 14:402-7.

Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. Lancet 1998, 351:1057-8.

Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. Immunobiology 2000, 202:186-93.

Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. AIDS 1999, 13: 728-9.

Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. NEJM 2014, 370:2487-98.

Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2005, 23:5224-8.

Chen F, Sethi G, Goldin R, Wright AR, Lacey CJ. Concurrent granulomatous Pneumocystis carinii and Mycobacterium xenopi pneumonia: an unusual manifestation of HIV immune reconstitution disease. Thorax 2004, 59:997-999.

Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in co-infected subjects. AIDS 2002, 16:1915-1923.

Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. Arch Dermatol 2004, 140:997-1000.

De Lavaissière M, Manceron V, Bourée P, et al. Reconstitution inflammatory syndrome related to histoplasmosis, with a hemophagocytic syndrome in HIV infection. J Infect 2008 Dec 16. [Epub ahead of print]

Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? J Neurovirol 2003, 9 Suppl 1:25-31.

Feller L, Anagnostopoulos C, Wood NH, et al. Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: a literature review and case report. J Periodontol 2008;79:362-8.

Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. AIDS 1999, 13: 622-3.

French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. HIV Med 2000, 1:107-15.

George V, Harrison L, Roach M, et al. Associations of Plasma Cytokine and Microbial Translocation Biomarkers With Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. J Infect Dis 2017, 216:1159-1163.

Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. Clin Infect Dis 2003; 37: E112-4.

Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. Lancet Infect Dis 2010, 10:791-802.

Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. Clin Infect Dis 2009, 49:1424-32.

Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? J Eur Acad Dermatol Venereol 2001, 15:430-2.

Ho A, Shankland GS, Seaton RA. Penicillium marneffei infection presenting as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV patient. Int J STD AIDS 2010, 21:780-2.

Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003, 74:1142-4.

Iarikov D, Duke W, Skiest D. Extensive development of flat warts as a cutaneous manifestation of immune reconstitution syndrome. AIDS Read 2008, 18:524-7.

Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. Lancet 1997, 349:1443-5.

Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful HAAR

Lehloenya R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Dermatol Clin 2006, 24:549-70.

Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre Syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. J Infect 2002, 44:47-9.

Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving HAART. Clin Infect Dis 2001, 32: 144-8.

Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011, 82:691-3.

Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998, 27:1510-3.

Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr HIV/AIDS Rep 2012, 9:238-50.

Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. N Engl J Med 2018, 379:1915-1925

Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. J Am Acad Dermatol 1999, 41:285-6.

Mok HP, Hart E, Venkatesan P. Early development of immune reconstitution inflammatory syndrome related to Pneumocystis pneumonia after antiretroviral therapy. Int J STD AIDS 2014, 25:373-7

Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010, 10:251-61.

Mu A, Shein TT, Jayachandran P, Paul S. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Patients with AIDS and Disseminated Coccidioidomycosis: A Case Series and Review of the Literature. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2017 Jan 1:2325957417729751.

Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, et al. association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. J Infect Dis 2002, 186: 701-5.

Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, et al. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. Future Microbiol 2015, 10:1077-99.

Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an hiv-infected patient: successful treatment with doxycycline. Clin Infect Dis 2003; 36: 1628-9.

Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus b19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for HIV infection. Clin Infect Dis 2003; 36: 1191-4.

Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Ndondo AP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced HIV infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. Pediatr Infect Dis J 2004, 23:683-5.

Park WB, Choe PG, Jo JH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. AIDS 2006, 20:2390-2.

Pereira B, Fernandes C, Nachiambo E, et al. Exuberant molluscum contagiosum as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Dermatol Online J 2007;13:6.

Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. Clin Infect Dis 2005, 41:1483-97.

Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for Mycobacterium avium complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. Clin Infect Dis 2002, 34: 371-8.

Porter BO, Ouedraogo GL, Hodge JN, et al. d-Dimer and CRP levels are elevated prior to antiretroviral treatment in patients who develop IRIS. Clin Immunol 2010, 136:42-50.

Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given HAART. J Clin Virol 2001, 22:279-87.

Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:252-5.

Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. AIDS Res Treat 2011; 2011:743597.

Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. J Infect Dis 2009, 200:973-83.

Rogers GD, French MA. Peyronie's disease in men with HIV responding to highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2004, 5:185-6.

Sebeny PJ, Keith MP, Love KM, Dwyer TX, Ganesan A. Refractory polyarticular gouty arthritis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. J Clin Rheumatol 2010, 16:40-2.

Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005, 19:399-406.

Sierra-Madero JG, Ellenberg SS, Rassool MS, et al. Effect of the CCR5 antagonist maraviroc on the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV (CADIRIS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet HIV 2014, 1:e60-7.

Stone SF, Price P, Tay-Kearney ML, French MA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during HAART-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. J Infect Dis 2002, 185:1813-7.

Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002; 35:E37-9.

Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. Clin Infect Dis 2009, 49:931-4.

Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. Neurology 2009, 72:1458-64.

Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, et al; Rakai Health Sciences Program. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2013 Sep 1;208(5):839-46.

Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. CID 2011, 52:1374-83.

Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. AIDS Read 2001, 11:608-10.

van Bilsen WPH, van den Berg CHSB, Rijnders BJA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. AIDS 2017, 31:1415-1424

Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. HIV AIDS (Auckl) 2015, 7:49-64.

Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, et al. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy. J Infect Chemother 2011, 17:283-7.

Wright ME, Suzman DL, Csaky KG, Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. Clin Infect Dis 2003;36:1063-6.

Zhao Y, Hohlfeld A, Namale P, et al. Risk of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome With Integrase Inhibitors Versus Other Classes of Antiretrovirals: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. J Acquir Immune Defic Syndr 2022, 90:232-239.

Wasting-Syndrom

Unter dem klassischen Wasting-Syndrom versteht man eine ungewollte Gewichtsabnahme von mindestens 10 % des ursprünglichen Körpergewichts, die gleichzeitig mit persistierenden Diarrhoen (mindestens zwei Stuhlgänge pro Tag für mehr als 30 Tage) oder Abgeschlagenheit und/oder Fieber ohne erkennbare infektiöse Ursache auftritt. Das Wasting-Syndrom ist also eine Ausschlussdiagnose. Früher in jeder HIV-Ambulanz ein alltägliches Bild, ist das klassische Wasting-Syndrom in Europa und den USA selten geworden. Gewichtsverlust bleibt dennoch weiter ein unabhängiger Mortalitätsfaktor (Tang 2002), und jeder Mensch mit HIV gehört regelmäßig auf die Waage! Betroffene mit klassischem Wasting-Syndrom sind oft sehr geschwächt. Ihr Risiko, opportunistische Infektionen zu erleiden, ist deutlich erhöht (Dworkin 2003). Auch die kognitiven Fähigkeiten sind vermindert (Dolan 2003).

Diagnostik

Zunächst sollten opportunistische Infektionen (TBC, MAC, Krypto- und Mikrosporidien) ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Ist nichts zu finden, bleiben immer noch so unterschiedliche Gründe wie metabolische Störungen, Hypogonadismus, Mangelernährung und Malabsorptionssyndrome (Übersicht: Grinspoon 2003), die natürlich auch kombiniert vorliegen können. Die Anamnese bleibt wichtig: Wie ist die Ernährung, gibt es Diäten? Bestehen Depressionen, Drogenkonsum, Essstörungen? Welche ART wird eingenommen? Oft bestehen fließende Übergänge zur antiretroviral induzierten Lipoatrophie (Vorgeschichte mit AZT, D4T, DDI?). Unter Interferon ist ein (reversibler) starker Gewichtsverlust ebenfalls häufig (Garcia-Benayas 2002). Als nächstes sollte ein Hypogonadismus ausgeschlossen werden (Messung von Testosteron). Für Malabsorptionssyndrome stehen verschiedene einfache Untersuchungen zur Verfügung. Fürs Erste macht es Sinn, Albumin, TSH und Cholesterin zu bestimmen. Weitere Tests wie D-Xylose-Absorptionstest oder Dünndarmbiopsien sind nur in Gastroenterologien sinnvoll. Auch Tests wie DEXA, Densitrometrie, bioelektrische Impedanzanalyse sollten nur in Zentren angewendet werden, in denen Erfahrungen mit Wasting-Syndrom bei AIDS bestehen.

Therapie

Ernährungsberatung und Sport sind, wenn möglich, sinnvoll, allerdings nur in Grenzen erfolgreich. Eine parenterale Ernährung hilft nur bei Resorptionsstörungen (Kotler 1990, Melchior 1996). Wichtig ist eine ART, die auf AZT und eventuell sogar ganz auf Nukleosidanaloga verzichtet (siehe Kapitel *Nuke-Sparing*). Medikamente sind nur begrenzt erfolgreich und oft problematisch.

Megestrolacetat, ein synthetisches Gestagen, das in Deutschland als Megestat® bei fortgeschrittenem Mamma-Karzinom zugelassen ist, hat durch seinen appetitstimulierenden Effekt auch einen Benefit beim Wasting-Syndrom (Von Roenn 1994, Mulligan 2006). Aufgrund der Steroid-typischen Nebenwirkungen (u.a. Hypogonadismus) halten wir den Einsatz nicht für sinnvoll.

Dronabinol (THC), der Hauptwirkstoff von Marihuana, ist seit 1998 in Deutschland als *Betäubungsmittel* zugelassen. Seit März 2017 haben Menschen mit einer schwerwiegenden Erkrankung – also z.B. einem Wasting-Syndrom – Anspruch auf Cannabis. Auch HausärztInnen dürfen seitdem getrocknete Cannabisblüten und –extrakte, aber auch Arzneimittel mit den Wirkstoffen Dronabinol und Nabilon verordnen. Die Krankenkassen übernehmen im Regelfall die Kosten für die Therapie (www.kbv.de/html/cannabis-verordnen.php). Der Effekt beim Wasting ist allerdings allenfalls mäßig (Beal 1995, Badowski 2016) und wahrscheinlich noch schwächer als durch Megestrolacetat (Timpone 1997).

Hypogonadismus ist ein häufiges Problem beim Wasting-Syndrom. Bei erniedrigten Testosteron-Spiegeln ist eine Substitution wirksam, sowohl was Gewichtszunahme als auch Lebensqualität angeht (Grinspoon 1998). Gegeben werden Testosteron 250 mg i.m. alle 3–4 Wochen, es gibt Generika. Der Effekt hält auch bei Langzeitanwendung an (Grinspoon 1999). Bei Frauen sollte man mit Androgenen zurückhaltend sein. Andere anabole Steroide wie Oxandrolon oder Nandrolon sind möglicherweise etwas effektiver als Testosteron (Gold 2006, Sardar 2010), aber wahrscheinlich mit mehr Nebenwirkungen belastet, die vor allem die Leber betreffen (Corcoran 1999). Positive Effekte wurden auch für das anabole Steroid Oxymetholon berichtet (Hengge 2003), bei dem allerdings teilweise erhebliche Transaminasen-Erhöhungen beobachtet werden.

Nebenwirkungen und Kosten begrenzen auch den Einsatz von Wachstumshormonen, zur Langzeitanwendung ist zudem noch nichts bekannt (Schambelan 1996). Einer Metaanalyse zufolge gibt es allerdings Hinweise, dass Wachstumshormone beim Wasting-Syndrom effektiver sind als anabole Steroide bzw. Testosteron (Moyle 2004). Wesentliche Nebenwirkungen sind Glukose-Erhöhungen, Arthralgien, Myalgien und periphere Ödeme, die jedoch auf Absetzen oder Dosisreduktionen ansprechen (Review: Gelato 2007).

Literatur

Badowski ME, Perez SE. Clinical utility of dronabinol in the treatment of weight loss associated with HIV and AIDS. HIV AIDS (Auckl) 2016. 8:37-45.
Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manage 1995;10:89-97.
Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. NEJM 1999, 340:1740-50.
Dolan S, Montagno A, Wilkie S, et al. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss. JAIDS 2003; 34: 155-64.
Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. J AIDS 2003; 33: 267-73.
Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002, 347: 1287-8.
Gelato M, McNurlan M, Freedland E. Role of recombinant human growth hormone in HIV-associated wasting and cachexia: pathophysiology and rationale for treatment. Clin Ther 2007; 29:2269-88.
Gold J, Batterham MJ, Rekers H, et al. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. HIV Med 2006, 7:146-55.
Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. Clin Infect Dis 1999, 28:634-636.
Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 129:18-26.
Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003; 36: S69-78.
Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. HIV Clin Trials 2003; 4:150-63.
Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS. J Parenter Enteral Nutr 1990;14:454-458.
Melchior J, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. AIDS 1996;10:379-384.
Moyle GJ, Daar ES, Gertner JM, et al. Growth hormone improves lean body mass, physical performance, and quality of life in subjects with HIV-associated weight loss or wasting on highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;35:367-75.
Mulligan K, Zackin R, Von Roenn JH, et al. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with hiv-associated weight loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab 2006 Nov 7;
Sardar P, Jha A, Roy D, Majumdar U, et al. Therapeutic effects of nandrolone and testosterone in adult male HIV patients with AIDS wasting syndrome (AWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. HIV Clin Trials 2010, 11:220-9.
Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996, 125:873-882.
Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, et al. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2002, 31: 230-6.
Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. AIDS Res Hum Retroviruses 1997, 13:305-15.
Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megesterol acetate in patients with AIDS-related cachexia. Ann Intern Med 1994, 121:393-399.
Wanke CA, Silva M, Knox TA, et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000, 31:803-5.

Seltene opportunistische Infektionen (OI)

CHRISTIAN HOFFMANN UND GERD FÄTKENHEUER

Im Folgenden sollen OIs beschrieben werden, die in Mitteleuropa kaum vorkommen oder durch ART sehr selten geworden sind. Diese betreffen HIV-PatientInnen öfter als Immunkompetente, verlaufen schwerer und rezidivieren häufiger. Nur drei, Histoplasmose, Isosporiasis und Kokzidioidomykose, sind AIDS-definierend.

Aspergillose

Aspergillosen sind nicht AIDS-definierend, obwohl die CD4-Zellzahl fast immer unter 50/µl liegt (Mylonakis 1998). Hauptmanifestation ist die Lunge (Pneumonie, Tracheobronchitis). Auch das ZNS und Abszesse an Niere oder Leber kommen vor (Hunt 2000, Mylonakis 2000). Steroide und schwere Neutropenien sind Risikofaktoren. *Aspergillus fumigatus* ist der mit Abstand häufigste Erreger (>90 %).
Die meist Schwerkranken klagen über Fieber, Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen. Oft bestehen Hämoptysen. Die Diagnose ist nur bioptisch zuverlässig zu stellen. Ein Serum-Antigentest auf Galactomannan kann die Verdachtsdiagnose stützen. Nachweis von Aspergillus in pulmonalen Sekreten gilt als Indiz, ist allerdings häufig kolonisationsbedingt. Das Rö-Thorax-Bild zeigt in der Regel unspezifische Veränderungen oder ist unauffällig. Diagnostische Methode der Wahl ist das HR-CT, in dem sich pulmonale Infiltrate zeigen, die im typischen Fall Lufteinschlüsse enthalten oder unscharf begrenzt sind (Halo-Zeichen) (Ullmann 2018).
Als Therapie der Wahl gilt Voriconazol, es war in einer randomisierten Studie besser als konventionelles Amphotericin B (Herbrecht 2002). Die tägliche Dosis ist 2 x 4 mg i.v./kg (Loading-Dose: 2 x 6 mg/kg Tag 1, Umstellung auf orale Therapie mit 2 x 200 mg ab Tag 7). Es hat den Vorteil der effektiven Penetration ins Hirnparenchym (Schwartz 2005), allerdings kommt es in etwa 20 % zu Sehstörungen und oft zu (reversiblen) Leberwerterhöhungen. Ein therapeutisches Monitoring mit Zielwerten 1–5,5 mg/l wird empfohlen (Ullmann 2018).
Alternativen zur Voriconazol sind Isavuconazol (Cresemba®), in einer täglichen Dosis von 3 x 200 mg i.v. für 2 Tage, danach 1 x 200 mg i.v. oder per os (Maertens 2016), liposomales Amphotericin B (3 mg/kg/d), Caspofungin oder Posaconazol. Kombinationen sind wohl nicht besser (Garbati 2012). Steroidtherapien sollte nach Möglichkeit abgesetzt und jede(r) Betroffene umgehend antiretroviral therapiert werden. Die Therapiedauer mit Antimykotika richtet sich nach dem klinischen Verlauf, vor Absetzen sollte im CT-Thorax keine Aktivität mehr nachweisbar sein.

Literatur

Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, et al. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. Int J Infect Dis 2012, 16:e76-81.
Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus vs amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. NEJM 2002, 347:408-15.
Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. Otolaryngol Clin North Am 2000, 33:335-47.
Maertens JA, Raad II, Marr K, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016, 387(10020):760-9.
Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. Chest 1998, 114:251-62.
Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, et al. Central nervous system aspergillosis in patients with HIV infection. Medicine (Baltimore) 2000, 79:269-80.
Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005, 106:2641-5.
Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases. Clin Microbiol Infect 2018, 24 Suppl 1:e1-e38.
Yoganathan K. Long-term suppressive therapy for pulmonary aspergilloma in an immunocompromised man with AIDS. Is it always necessary? Int J STD AIDS 2009, 20:434-6.

Bazilläre Angiomatose

Die bazilläre Angiomatose (BA) wurde schon in den 80er Jahren bei HIV beschrieben (Übersicht: Maguiña 2000). Sie wird verursacht durch die beiden Rickettsien-Spezies *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana* (früher „Rochalimaea"). Katzen sind der Hauptwirt für *Bartonella henselae*, Katzenflöhe der Vektor. Für *Bartonella quintana* werden verschiedene Erregerreservoire diskutiert, es erkranken häufig Menschen aus sozial schwachen Verhältnissen, insbesondere Obdachlose (Gasquet 1998). In Nord- und Südamerika kommt die BA wahrscheinlich häufiger vor – in Brasilien lag die Antikörper-Prävalenz bei 38 % (Lamas 2010). In einer Untersuchung an 382 febrilen HIV-PatientInnen in San Francisco waren Bartonellen in 18 % die Ursache (Koehler 2003).

Die BA ist bei unklaren Hauteffloreszenzen eine wichtige Differentialdiagnose. Die vaskulären Haut-Proliferationen können solitär auftreten, sind jedoch meist multipel und werden als kirschrote oder purpurfarbene Knoten klinisch (und histologisch!) mit Kaposi-Sarkomen oder auch Hämangiomen verwechselt. Auch trockene, hyperkeratotische Veränderungen kommen vor, die an eine Psoriasis erinnern. Neben der Haut ist in etwa 25 % auch das Skelett betroffen, und zwar mit osteolytischen, schmerzhaften Herden (AP-Erhöhung!). In einer Fallsammlung von 21 Patienten waren bei 19 die Haut, bei 5 Knochen und bei 4 die Leber involviert (Plettenberg 2000). Auch über Lymphknoten-, Muskel- und ZNS-Beteiligungen sowie Manifestationen an Auge, Gingiva und Gastrointestinaltrakt wurde berichtet.

Die Diagnose ist schwierig. Die gramnegativen Erreger sind aus Biopsiematerial nur mittels Warthin-Starry-Silberfärbung sichtbar zu machen. Wer keine Warthin-Starry-Silberfärbung macht, wird keine BA diagnostizieren! Pathologien sollten auf den Verdacht hingewiesen werden, da diese Färbung nicht Routine ist. Auch eine PCR ist möglich. Zu weiteren Fragen sollte das Konsiliarlaboratorium in Freiburg kontaktiert werden (www.rki.de, Sektion service).

Die Therapie besteht aus Erythromycin für mindestens vier Wochen 4 x 500 mg/die (Maguiña 2009). Rezidive sind häufig, weswegen einige eine mindestens dreimonatige Therapie favorisieren. Auch Clarithromycin und Doxycyclin sollen wirksam sein, letzteres gilt als Therapie der Wahl bei ZNS-Beteiligung.

Weil Katzen die wesentlichen Überträger sind, empfehlen amerikanische Leitlinien, sie nicht als Haustiere zu halten. Wenn es trotzdem „sein muss", sollte die Katze älter als ein Jahr und gesund sein. Kratzverletzungen sollten vermieden werden.

Literatur

Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. J Am Acad Dermatol 1990, 22:501-12.

Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. AIDS 1998, 12:1793-803.

Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 1997, 337:1876-83.

Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among hiv-infected patients with fever. Clin Infect Dis 2003, 37:559-66.

Lamas CC, Mares-Guia MA, Rozental T, et al. Bartonella spp. infection in HIV positive individuals, their pets and ectoparasites in Rio de Janeiro, Brazil: serological and molecular study. Acta Trop 2010, 115:137-41.

LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TSB, Stoler MH. Bacillary angiomatosis: the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with HIV disease. Am J Surg Pathol 1989, 13:909-920.

Maguiña C, Guerra H, Ventosilla P. Bartonellosis. Clin Dermatol 2009, 27:271-80.

Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients—an epidemiological and clinical study. Dermatology 2000, 201:326-31.

Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM, et al. Seroprevalence of Bartonella spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain. BMC Infect Dis 2008, 8:58.

Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RB, et al: An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. Am J Clin Pathol 1983, 80:714-718.

Histoplasmose

Histoplasma capsulatum ist ein dimorpher Schimmelpilz, der vorwiegend in feuchter Erde lebt und dem Namen zum Trotz keine Kapsel besitzt. Endemiegebiete sind der Süden und Mittlere Westen der USA, aber auch Mittelamerika und Afrika. Die Histoplasmose bleibt in diesen Regionen eine ernste und wichtige OI (Ocansey 2022), in Deutschland ist sie eine Rarität.

Werden die Mikrokonidien (Sporen) eingeatmet, können sie bei Immunkompetenten eine granulomatöse Erkrankung in der Lunge hervorrufen. Bei Menschen mit HIV (85–95 % haben weniger als 100 CD4-Zellen/µl) führt die Infektion zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit trockenem Husten, Fieber, Dyspnoe und Krankheitsgefühl (Gutierrez 2005, Mora 2008). Miliar-TB oder PCP sind wichtige Differentialdiagnosen. Außerdem kommen disseminierte Verläufe vor, bei denen der Erreger in Knochenmark oder Leber nachgewiesen werden kann (Albrecht 1994). Auch Haut (Ulzera), Oropharynx oder ZNS können beteiligt sein (Scheinfeld 2003, Wheat 2005, Antonello 2011). Meist besteht eine Hepatosplenomegalie (Mora 2008).

Die Histoplasmose ist AIDS-definierend. Der Erreger kann analog zu Kryptokokken mit einem Antigen-Test relativ zuverlässig im Blut nachgewiesen werden. Im Labor sind LDH und AP sowie die Transaminasen zum Teil deutlich erhöht.

In leichteren Fällen kann Itraconazol (2–3 x 200 mg/die) gegeben werden, das wohl besser ist als Fluconazol (Wheat 2002). In allen anderen Fällen ist liposomales Amphotericin (3 mg Ambisome®, 3 mg/kg/die für 14 Tage) empfohlen, das nicht nur weniger toxisch, sondern möglicherweise effektiver als Amphotericin ist (Johnson 2002). Bei Stabilisierung kann nach 7-10 Tagen auf Itraconazol umgestellt werden. Die Akuttherapie dauert 12 Wochen, anschließend wird Itraconazol in halber Dosis (1 x 200 mg) als Sekundärprophylaxe gegeben. Zu beachten sind Interaktionen, vor allem mit Ritonavir, aber auch mit Efavirenz (Andrade 2009, Hills-Nieminen 2009), die nicht selten Dosismodifikationen erfordern. Analog zu anderen OI kann die Sekundärprophylaxe bei dauerhafter Immunrekonstitution abgesetzt werden (Goldman 2004). Immunrekonstitionssyndrome sind möglich (Nacher 2006).

Literatur

Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS. Dtsch Med Wschr 1994, 119:657-62.

Andrade RA, Evans RT, Hamill RJ, Zerai T, Giordano TP. Clinical evidence of interaction between itraconazole and NNRTIs in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. Ann Pharmacother 2009, 43:908-13.

Antonello VS, Zaltron VF, Vial M, Oliveira FM, Severo LC. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. Rev Soc Bras Med Trop 2011, 44:26-9.

Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 38:1485-9.

Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in panama: a review of 104 cases. Clin Infect Dis 2005;40:1199-202.

Hills-Nieminen C, Hughes CA, Houston S, Shafran SD. Drug-drug interaction between itraconazole and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir. Ann Pharmacother 2009, 43:2117-20.

Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137: 105-9.

Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients in Uberaba, MG, Brazil. Mycoses 2008;51:136-40.

Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following HAART initiation. J AIDS 2006, 41:468-70.

Ocansey BK, Kosmidis C, Agyei M, et al. Histoplasmosis in Africa: Current perspectives, knowledge gaps, and research priorities. PLoS Negl Trop Dis 2022, 16:e0010111.

Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV. J Drugs Dermatol 2003, 2:189-91.

Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:248-50.

Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. Clin Inf Dis 2005, 40:844-52.

Isosporiasis (Cystoisosporiasis)

Isospora belli ist ein ubiquitär vorkommender Darmparasit. In Europa und USA selten, ist die Isosporiasis vor allem in den Tropen und Subtropen ein großes Problem – meist sind afrikanische HIV-PatientInnen betroffen (Lagrange-Xelot 2008). In Indien war *Isospora belli* nach Kryptosporidien der zweithäufigste Durchfallkeim bei Menschen mit HIV (Kulkarni 2009). Ähnlich den Kryptosporidiosen führt der Keim auch bei Immunkompetenten gelegentlich zu epidemieartigen Ausbrüchen. Die Betroffenen leiden an (meist milden) Enteritis-artigen Beschwerden, gelegentlich auch an starken, wässrigen Diarrhoen, abdominalen Krämpfen und Übelkeit.
Bei Immundefizienten kann es zu chronischen Diarrhoen und zur Malnutrition kommen (Review: Goodgame 1996). Fieber ist eher selten. Die CD4-Zellen bei Isosporiasis liegen im Median bei 150/µl und damit etwas höher als bei Kryptosporidien oder Mikrosporidien.
Eine chronische Isosporiasis mit Durchfällen von mehr als vier Wochen gilt als AIDS-definierend. Der Nachweis der relativ großen Oozysten gelingt in den normalen Stuhluntersuchungen auf Parasiten, aber auch in säurefesten Färbungen. Im Blut besteht meist eine Eosinophilie (Certad 2003).
Als Therapie eignet sich Cotrimoxazol (960 mg/die, eine Woche). Etwas weniger effektiv ist Ciprofloxacin (Verdier 2000). Rezidive kommen auch trotz ART und Sekundärprophylaxe mit Cotrimoxazol vor (Lagrange-Xelot 2008).

Literatur

Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with hiv: clinical characterization. Am J Trop Med Hyg 2003, 69:217-22.

Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, cyclospora. Ann Int Med 1996,124:429-41

Kulkarni SV, Kairon R, Sane SS, et al. Opportunistic parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea by the level of immunesuppression. Indian J Med Res 2009, 130:63-6.

Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the HAART era in France. HIV Med 2008;9:126-30.

Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of Isospora belli and Cyclospora cayetanensis infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000, 132:885-8.

Kokzidioidomykose

Die Schimmelpilz-Infektion mit *Coccidioides immitis* tritt endemisch im Südwesten der USA auf (Review: Ampel 2003, Crum 2022). Bei Aufenthalt in Arizona oder New Mexico sollte man an die Erkrankung denken. Disseminierte Kokzidioidomykosen über Lunge und Hiluslymphknoten hinaus (zum Beispiel chronische Menigoenzephalitiden) kommen fast nur bei deutlichem Immundefekt von weniger als 250 CD4-Zellen/µl vor. Sie sind AIDS-definierend.
Die Sporen werden inhaliert, primär befallen ist die Lunge (Pappagianis 1993). Etwa 1–3 Wochen nach Exposition kommt es zu einem Pneumonie-ähnlichen Krankheitsbild mit Fieber, Husten, Brustschmerzen und Krankheitsgefühl. Bei Immunkompetenten heilt die Infektion, die oft auch asymptomatisch verläuft, meist folgenlos aus. Gelegentlich bleiben Kavernen zurück, die selten auch einer chirurgischen Intervention bedürfen (Jaroszewski 2009). In der „prä-HAART-Ära" war die Prognose schlecht, bei 602 PatientInnen lag die Einjahres-Mortalität bei 63 % (Jones 1995). Der Verlauf ist heute durch ART meist milder (Masannat 2010).
Die Serologie ist bei Immundefizienten meist wenig hilfreich. Die Diagnose kann meistens aus Kulturen oder histologischen Materialien gestellt werden (Adam 2009). Der Verdacht ist dem Laborpersonal mitzuteilen, da eine hohe Infektionsgefahr besteht.

Sowohl Amphotericin als auch Azole wirken (Hernandez 1997), sie sollten u.U. kombiniert werden (Ampel 2007). Detaillierte Empfehlungen für unterschiedliche Situationen (meningeale oder disseminierte Fälle müssen intensiver behandelt werden) finden sich bei Galgiani 2005. Fluconazol sollte als Erhaltungstherapie hochdosiert gegeben werden (400 mg). Auch Posaconazol kommt in Frage (Schein 2011). In den letzten Jahren ist die Erkrankung durch ART seltener geworden. Die Erhaltungstherapie kann wohl bei CD4-Zellen über 250/µl und initial pulmonalem Befall abgesetzt werden. Bei meningealer Beteiligung wird allerdings weiterhin eine lebenslange Therapie empfohlen (Woods 2000, Galgiani 2005, Ampel 2007).

Literatur

Adam RD, Elliott SP, Taljanovic MS. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. Am J Med 2009, 122:770-7.

Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. Ann N Y Acad Sci 2007;1111:336-42.

Crum NF. Coccidioidomycosis: A Contemporary Review. Infect Dis Ther 2022, 11:713-742.

Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, Mazorra F, Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997, 16:592-4.

Jaroszewski DE, Halabi WJ, Blair JE, et al. Surgery for pulmonary coccidioidomycosis: a 10-year experience. Ann Thorac Surg 2009, 88:1765-72.

Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2010, 50:1-7.

Pappagianis D. Coccidioidomycosis. Semin Dermatol 1993, 12:301-9.

Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M. Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis. Clin Infect Dis 2011, 53:1252-4.

Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in HIV-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. J Infect Dis 2000, 181:1428-34.

Leishmaniose (viszerale)

Leishmaniose ist der Sammelbegriff für Infektionen mit Protozoen der Gattung Leishmanien; zu unterscheiden ist die kutane von der viszeralen Leishmaniose (Kalar Azar), die Manifestationsform hängt u. a. von der Spezies ab (*L. donovani, L. infantum, L. chagasi*). Der WHO zufolge sind 12 Millionen Menschen infiziert, 350 Millionen leben in Risikogebieten. Die Leishmaniose ist damit eine der wichtigsten Parasitosen überhaupt. In Europa ist vor allem der Mittelmeerraum betroffen (meist *L. infantum*). Menschen mit HIV erkranken häufiger an viszeraler Leishmaniose als HIV-negative Personen. In Spanien ist ein Drittel HIV-infiziert (Gil-Prieto 2011). Obwohl vieles dafür spräche, gilt die Leishmaniose nicht als AIDS-definierend. Eine Auswertung von 15 Fällen aus Deutschland zeigte bei allen eine deutliche Immunsuppression (meist unter 100 CD4-Zellen/µl). Einige Betroffene waren mehrere Jahre nicht mehr in den Endemiegebieten gewesen (Albrecht 1998).

Die fast obligate Panzytopenie, die bei HIV besonders ausgeprägt ist (Pintado 2001), reflektiert den Knochenmarkbefall. Fieber, Hepatosplenomegalie und mukokutane Läsionen sind weitere Symptome. Die Diagnose wird meist über ein Knochenmarksaspirat gestellt.

Die Therapie der viszeralen Leishmaniose ist schwierig (Übersicht: Burza 2018). Die früher gebräuchlichen Antimonpräparate wie Stibogluconat (Pentostam®) und Megluminantimonat (Glucantime®) sind sehr toxisch. Myalgien, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden, Pankreatitis und Kardiotoxizität zwingen oft zum Abbruch (Laguna 1999). Kombinationstherapien sind wohl gleichwertig effektiv und erlauben eine Verkürzung der Therapie – eine Strategie, die hierzulande allerdings kaum angewendet wird (van Griensven 2010, Sundar 2011).

Einer Metaanalyse zufolge wirkt Amphotericin besser als die Antimonpräparate (Cota 2013). In den Leitlinien der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft von 2016 gilt liposomales Amphotericin B (AmBisome®) bei HIV als Mittel der Wahl: in der Gesamtdosis von 30–40 mg/kg, verteilt auf mindestens 5 Einzeldosen über einen Zeit-

raum von 10–21Tagen, gefolgt von einer Rezidivprophylaxe 3 mg/kg alle 3 Wochen). Die Wirkung ist jedoch nicht immer optimal (Rijtmeier 2011, Sinha 2011).
Eine Alternative – weil verträglich, wirksam und als einziges Leishmanien-Medikament oral bioverfügbar – ist das Alkylphosphocholin-Analogon Miltefosine (Impavido®), das 2004 in Deutschland zugelassen wurde. Wie Miltefosine den Leishmanien-Metabolismus hemmt, ist noch unklar, aber in einer großen Phase-III-Studie in Indien hat es sich als effektiv erwiesen (Sundar 2002). Eine randomisierte Studie in Äthiopien zeigte bei HIV-PatientInnen allerdings eine etwas schwächere Wirkung als unter Stiboglucanat, bei allerdings besserer Verträglichkeit (Ritmeijer 2006). Höhere Erfolgsraten zeigen sich mit einer Kombinationstherapie aus liposomalem Amphotericin B und Miltefosine – gegenüber liposomalem Amphotericin B alleine (Diro 2019, Burza 2022). Auch das Aminoglykosid Paromomycin scheint, intramuskulär verabreicht, wirksam zu sein (Sundar 2007+2011). In Europa ist Paromomycin (Humatin®) bislang nur als lokales Darmtherapeutikum zugelassen.
Als Sekundärprophylaxe kann auch Pentamidin funktionieren (Patel 2009), wirkungslos ist dagegen wahrscheinlich Fluconazol (Rybniker 2009). Mit Leishmanien-Rezidiven ist in fast der Hälfte der Fälle zu rechnen. ART scheint dies zu ändern – ein weiteres Argument für eine Aufnahme der viszeralen Leishmaniose in die AIDS-Klassifikation (de La Rosa 2002, Fernandez-Cotarelo 2003).

Literatur

Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for Leishmania donovani. Arch Pathol Lab Med 1996, 120:189-98.

Albrecht H. Leishmaniosis – new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. AIDS 1998, 12:2225-6.

Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet 2018, 392:951-970.

Burza S, Mahajan R, Kazmi S, et al. AmBisome Monotherapy and Combination AmBisome-Miltefosine Therapy for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus in India: A Randomized Open-Label, Parallel-Arm, Phase 3 Trial. Clin Infect Dis 2022;75:1423-1432.

Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. PLoS Negl Trop Dis 2013, 7:e2195.

Diro E, Blesson S, Edwards T, et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. PLoS Negl Trop Dis 2019, 13(1):e0006988

de La Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among HIV type 1-infected patients from Spain in the era of HAART. J Clin Microbiol 2002, 40:762-7.

Fernandez-Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 2003, 37: 973-7.

Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, de Miguel AG. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997-2008). Am J Trop Med Hyg 2011, 85:820-5.

Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13:1063-9.

Patel TA, Lockwood DN. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases. Trop Med Int Health 2009, 14:1064-70.

Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. CID 2006, 43:357-64.

Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, et al. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. CID 2011, 53:e152-8.

Rybniker J, Goede V, Mertens J, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with intravenous pentamidine and oral fluconazole in an HIV-positive patient with chronic renal failure – a case report and brief review of the literature. Int J Infect Dis. 2009 Aug 31.

Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. Clin Infect Dis 2011, 53:e91-8.

Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002, 347:1739-46.

Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med 2007;356:2571-81.

Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2011, 377:477-86.

van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, et al. Combination therapy for visceral leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2010, 10:184-194.

Mikrosporidiose

Die Mikrosporidiose ist weltweit eine wichtige Ursache von Diarrhoen bei Menschen mit HIV. Mindestens vier humanpathogene Genera dieser obligat intrazellulären Protozoen sind beschrieben, *Enterocytozoon bieneusi* ist der wichtigste. Auch in Deutschland zählten Mikrosporidien früher zu den häufigen Durchfallerregern (Sobottka 1998). Durch ART ist die Inzidenz stark rückläufig. Die Mikrosporidien sind nicht AIDS-definierend, obwohl sie fast ausschließlich massiv Immunsupprimierte mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl betreffen.
Die Diarrhoen sind meist wässrig, ohne Blutbeimengung und werden von abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Fieber fehlt fast immer. Selten wurden Myositiden, Keratokonjunktivitiden und Sinusitiden beschrieben. Infektionen der Gallenwege kommen häufiger vor. Das Labor muss Erfahrung haben! Mikrosporidien sind sehr klein, und wer nicht explizit danach gefragt wird, sieht sie nicht! Kulturen sind nicht etabliert. Der Nachweis gelingt am besten mit Spezialfärbungen. Spezieller Transport oder Aufbereitung sind nicht notwendig.
Albendazol (Eskazole® 2 x 1–2 Tbl. à 400 mg/die für 4 Wochen) wirkt relativ gut, allerdings ist *E. bieneusi* oft resistent. Kleine Fallserien zu Fumagillin (Cave Thrombozytopenien!) wurden publiziert (Carr 2002, Molina 2002), ebenso zu Niazoxanid (Bicart-See 2000). Am effektivsten scheint jedoch die ART-vermittelte Immunrekonstitution zu sein (Carr 1998+2002, Maggi 2000).

Literatur

Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of Enterocytozoon bieneusi microsporidiosis in a patient with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:167-8.

Carr A, Cooper DA. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. N Engl J Med 2002, 347:1381.

Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998, 351:256-61.

Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with HIV virus type 1. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000, 19:213-7.

Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. N Engl J Med 2002, 346:1963-9.

Sobottka I, Schwartz DA, Schottelius J, et al. Prevalence and clinical significance of intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients with and without diarrhea in Germany: a prospective coprodiagnostic study. Clin Infect Dis 1998, 26:475-80.

Nokardiose

Nokardien sind aerobe Bakterien bzw. Aktinomyzeten, die weltweit vorkommen. Sie verursachen vor allem Pneumonien, aber auch systemische Erkrankungen. In einer der bislang größten Fallsammlungen (aus Florida) war bei 30 HIV-PatientInnen in 21 Fällen die Lunge betroffen (Uttamchandani 1994). Pulmonale Nokardiosen werden oft mit einer Tuberkulose verwechselt. Extrapulmonale Manifestationsorte sind Haut, Gehirn, aber auch Nieren, Muskeln und Knochen.
Meist liegt ein schwerer Immundefekt vor (Javaly 1992, Uttamchandani 1994). Die CD4-Zellen lagen etwa bei 100/µl. Therapeutisch kommen vor allem Carbapeneme (Imipenem) und Cotrimoxazol zum Einsatz (Ott 2019). Allerdings gehen die Erfahrungen kaum über Fallberichte oder kleine Fallserien hinaus.

Literatur

Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with hiv infection. Report of 2 cases and review of the literature. Medicine 1992,71:128-38.

Ott SR, Meier N, Kolditz M, et al. Pulmonary nocardiosis in Western Europe-Clinical evaluation of 43 patients and population-based estimates of hospitalization rates. Int J Infect Dis 2019, 81:140-148.

Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. Clin Microbiol Infect 2003, 9:716-20.

Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced HIV infection: clinical features and outcome. Clin Infect Dis 1994, 18:348-53.

Rhodokokkose

Rhodococcus equi (früher *Corynebakterium equi*) ist ein sporenloser, gram-positiver, intrazellulärer Erreger, der ubiquitär und vor allem in trockenen, staubigen Erdböden vorkommt. *R. equi* wurde auf allen Kontinenten gefunden und ist vor allem in der Veterinärmedizin bei Pferden bedeutsam. Bereits 1986 wurde der erste Fall eines AIDS-Patienten beschrieben (Samies 1986). Überwiegend sind Personen mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl betroffen (Capdevila 1997). Klinisch bestehen schwere granulomatöse oder auch abszedierende Pneumonien, gelegentlich auch disseminierte Infektionen. Hauptsymptome sind Fieber, Dyspnoe und unproduktiver Husten (Capdevila 1997). Im Röntgen zeigen sich häufig Kavernen in den Oberlappen (Marchiori 2005).
Rhodokokken werden am besten in Sputum- und Blutkulturen nachgewiesen (Torres-Tortosa 2003). Im Sputum werden die coryneforme Bakterien allerdings häufig mit diphteroiden Keimen der Mundflora verwechselt.
Erythromycin, Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifampicin oder Vancomycin sind wirksam. Die Substanzen werden auch kombiniert. Die Therapie führt jedoch mitunter trotz ART nicht zu einer Ausheilung (Plum 1997, Sanz-Moreno 2002, Ferretti 2011), bei ausgedehnten Kavernen können auch chirurgische Maßnahmen erforderlich werden. ART verbessert allerdings insgesamt die Prognose, in jedem Fall sollte umgehend antiretroviral behandelt werden (Torres-Tortosa 2003, Gundelly 2016).

Literatur

Capdevila JA, Bujan S, Gavalda J, Ferrer A, Pahissa A. Rhodococcus equi pneumonia in patients infected with the HIV. Report of 2 cases and review of the literature. Scand J Infect Dis 1997, 9:535-41.

Ferretti F, Boschini A, Iabichino C, et al. Disseminated Rhodococcus equi infection in HIV infection despite highly active antiretroviral therapy. BMC Infect Dis 2011, 11:343.

Gundelly P, Suzuki Y, Ribes JA, Thornton A. Differences in Rhodococcus equi Infections Based on Immune Status and Antibiotic Susceptibility of Clinical Isolates in a Case Series of 12 Patients and Cases in the Literature. Biomed Res Int. 2016;2016:2737295.

Marchiori E, Muller NL, de Mendonca RG, et al. Rhodococcus equi pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. Br J Radiol 2005, 78:783-6.

Plum G, Fätkenheuer G, Hartmann P, et al. Secondary prophylaxis of Rhodococcus equi pneumonia in HIV infection: breakthrough despite rifampicin/erythromycin suppressive therapy. Clin Microbiol Infect 1997, 3:141-143.

Samies JH, Hathaway BN, Echols RM, et al. Lung abscess due to Corynebacterium equi: report of the first case in a patient with AIDS. Am J Med 1986, 80:685–688.

Sanz-Moreno J, Flores-Segovia J, Olmedilla-Arregui G, et al. Rhodococcus equi pneumonia: HAART helps but does not cure lung infection. AIDS 2002, 16:509-11.

Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by Rhodococcus equi in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. Chest 2003, 123:1970-6.

Talaromykose (früher Penicilliose)

Talaromycis (früher: Penicillium) marneffei ist in Südostasien – vor allem während der Regenzeit – ein relevantes Problem (Le 2011). Hierzulande eher eine Rarität, ist die Erkrankung in Thailand, Vietnam und Südchina neben der Kryptokokkose die häufigste Pilzinfektion bei AIDS (Review: Cao 2019). Den einzigen Patienten, den wir gesehen haben, hatte mehrere Monate Thailand bereist (Sobottka 1996).
Fast immer liegt ein schwerer Immundefekt vor, in der IVAP-Studie (siehe unten) lag die mediane CD4-Zellzahl von 440 HIV-PatientInnen bei 10/µl. Nach der CDC-Klassifikation gilt die Infektion dennoch nicht als AIDS-definierend. Die einzigen bekannten Wirte für *T. marneffei* sind Menschen und vor allem Ratten, möglicherweise auch Hunde. Es ist wahrscheinlich, dass die meisten Infektionen über die Inhalation von Sporen stattfinden.
Lunge und Haut sind am häufigsten betroffen, disseminierte Verläufe möglich (Ma 2005). Klinisch gibt es erstaunliche Parallelen zur Histoplasmose. Die Klinik besteht aus hohem, prolongiertem Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, Krankheits-

gefühl, Husten und Hämoptysen. Die in 80 % vorhandenen kutanen Läsionen erinnern an Mollusken. Leber und Milz sind oft vergrößert (siehe Bildtafeln!). Diagnostisch entscheidend ist die Kultur aus Blut (in 70 % erfolgreich), Knochenmark, Sputum oder Biopsaten.
Amphotericin B, Voriconazol und Itraconazol sind wirksam (Cao 2019). In der randomisierten IVAP-Studie an 440 (!) PatientInnen in Vietnam war konventionelles Amphotericin B klinisch allerdings eindeutig wirksamer als Itraconazol (Le 2017). Liposomales Amphotericin B in der Dosis von 3 mg/kg i.v. gilt in den aktuellen EACS-Leitlinien als Mittel der Wahl. Itraconazol wird nur alternative Rezidivprophyaxe mit einmal täglich 200 mg empfohlen (Supparatpinyo 1998, EACS 2021). Die Sekundärprophylaxe kann abgesetzt werden, wenn die Viruslast mindestens 6 Monate unter der Nachweisgrenze ist und die CD4-Zellen mindestens 100 erreicht haben (Tun 2020). Eine Primärprophylaxe ist dagegen auch bei längerem Aufenthalt in Endemiegebieten nicht sinnvoll (Chariyalertsak 2002), wird aber bei schwerem Immundefekt teilweise empfohlen (Cao 2019).

Literatur

Cao C, Xi L, Chaturvedi V. Talaromycosis (Penicilliosis) Due to Talaromyces (Penicillium) marneffei: Insights into the Clinical Trends of a Major Fungal Disease 60 Years After the Discovery of the Pathogen. Mycopathologia 2019, 184:709-720.

Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002, 34:277-84.

European AIDS Clinical Society (EACS), GUIDELINES Version October 2021; https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html (abgerufen 5.4.2022)

Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, Seasonality, and Predictors of Outcome of AIDS-Associated Penicillium marneffei Infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. Clin Infect Dis 2011, 52:945-52.

Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NL. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis. NEJM 2017, 376:2329-2340.

Ma ES, Ho PL. Disseminated Penicillium marneffei infection. Br J Haematol 2005, 130:2.

Sobottka I, Albrecht H, Mack D, et al. Systemic Penicillium marneffei infection in a German AIDS patient. Eur J Clin Mic Inf Dis 1996,15:256-9.

Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of Penicillium marneffei infection in patients infected with the HIV. N Engl J Med 1998, 339:1739-43.

Tun N, Mclean A, Deed X. Is stopping secondary prophylaxis safe in HIV-positive talaromycosis patients? Experience from Myanmar. HIV Med 2020, 21:671-673.

Trypanosomiasis

Trypanosoma cruzi ist ein durch den infizierten Kot von Raubwanzen übertragbares Protozoon, das sich fast ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent findet. Es verursacht die Chagas-Krankheit, die in Südamerika eine der häufigsten Ursachen für Kardiomyopathien ist. HIV-Infizierte haben häufiger und höhere Parasitämien (Sartori 2002), die Trypanosomen-spezifische Immunantwort ist vorwiegend zellulärer Natur. Weitaus häufiger als bei nicht HIV-Infizierten findet sich außerdem eine meist schwere Meningoenzephalitis, die radiologisch nicht von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem primär zerebralen Lymphom zu unterscheiden ist. Am wahrscheinlichsten ist eine Reaktivierung (Diazgranados 2009, de Almeida 2011). Bei HIV-PatientInnen aus Südamerika sollte an eine Trypanosomen-Infektion gedacht werden (Silva 1999, Cordova 2008, Llenas-García 2012).
Zur Diagnose führt die Serologie (kann auch negativ sein) und der Nachweis aus dem Liquor. Die Therapie mit zum Beispiel Benznidazol ist zwar wirksam, die Mortalität dennoch sehr hoch (Sartori 2007, Cordova 2008). Möglicherweise wirken auch Itraconazol oder Ketoconazol (de Almeida 2009).

Literatur

Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. Int J Infect Dis 2008,12:587-92.

de Almeida EA, Ramos Júnior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection Trypanosoma cruzi/HIV: systematic review (1980-2010). Rev Soc Bras Med Trop 2011, 44:762-70.

de Almeida EA, Silva EL, Guariento ME, et al. Aetiological treatment with itraconazole or ketoconazole in individuals with Trypanosoma cruzi/HIV co-infection. Ann Trop Med Parasitol 2009, 103:471-6.

Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, et al. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. Lancet Infect Dis 2009, 9:324-30.

Llenas-García J, Hernando A, Fiorante S, et al. Chagas disease screening among HIV-positive Latin American immigrants: an emerging problem. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jan 19.

Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. Ann Trop Med Parasitol 2007;101:31-50.

Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients. J Infect Dis 2002, 186:872-5.

Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in HIV-infected patients. J AIDS Hum Retrovirol 1999, 20:342-9.

8. Kaposi-Sarkom

CHRISTIAN HOFFMANN, STEFAN ESSER

Das Kaposi-Sarkom (KS) ist die häufigste AIDS-definierende Neoplasie. Im Jahr 1981 führte das gleichzeitige Auftreten mit Pneumocystis-Pneumonien bei jungen, homosexuellen Männern zur Erstbeschreibung von AIDS. Benannt ist das KS nach dem ungarischen Hautarzt Moritz Kaposi, der vor gut 100 Jahren das „klassische" KS beschrieben hatte – eine nicht mit HIV assoziierte Variante, die vorwiegend bei älteren Männern aus dem osteuropäischen-mediterranen Raum mit genetischer Disposition vorkommt. Daneben gibt es in einigen Ländern südlich der Sahara noch das „endemische" KS. Das „klassische" KS ist relativ gutartig, befällt oft nur die Haut an den unteren Extremitäten und unterscheidet sich damit klinisch deutlich vom HIV-assoziierten KS, von dem im Folgenden die Rede sein soll.

Das HIV-assoziierte KS befällt vor allem Haut und Schleimhäute. Allerdings sind auch Lymphknoten und innere Organe wie Gastrointestinaltrakt, Lunge oder Leber häufig betroffen. Lymphatischer oder viszeraler Befall kommen auch isoliert vor. Der Verlauf des KS ist sehr variabel und reicht von einzelnen, über Jahre stationären Läsionen bis zu ausgesprochen aggressiven, innerhalb weniger Wochen zum Tode führenden Verläufen. Bis in die 90er eine der häufigsten AIDS-Erkrankungen überhaupt, ist die Prävalenz durch ART deutlich rückläufig (Francesci 2010) und beträgt inzwischen kaum ein Zehntel im Vergleich früherer Jahre (Grabar 2006, Simard 2011). Auch ist der klinische Verlauf heute meist milder; insbesondere die foudroyanten, entstellenden und oft fatalen Manifestationen sind selten geworden. In einer eigenen retrospektiven Kohorte (2000-2014) war das KS nur in 5/230 Fällen wahrscheinliche Todesursache (Meyer 2016). Ein Sonderfall ist das KS im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS). Dabei kommt es wenige Monate nach ART-Beginn zu aggressiven Verläufen oft mit viszeralem Befall, die Mortalität ist beachtlich (Crane 2005, Achenbach 2012). Hohe HHV-8- und HIV-Virämien sind dafür Risikofaktoren (Letang 2013).

Die typischen KS-Spindelzellen entstammen wohl lymphatischen, endothelialen Zellen (Dupin 2006). Seit 1994 ist bekannt, dass das KS durch eine Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8, auch „Kaposi sarcoma-associated herpesvirus" KSHV) mit verursacht wird. HHV-8 lässt sich stets im Tumorgewebe nachweisen. In etwa 40 % besteht eine HHV-8-Virämie (im Median 6.000 Kopien/ml), die allerdings nicht mit der Prognose und kaum mit einer Progression korreliert (Laney 2007, Haq 2016). Übertragen wird HHV-8 wie andere Herpesviren überwiegend durch Speichel (Pauk 2000), aber auch sexuell, vertikal und über Blut (Pica 2008). In manchen Regionen (Italien, Zentralafrika) lässt sich HHV-8 bei bis zu 50 % der Bevölkerung nachweisen. Die genaue Rolle von HHV-8 in der Entstehung ist allerdings nicht klar. Möglicherweise gibt es eine Prädisposition. Bestimmte Genvarianten von Endothelzell-Rezeptoren scheinen eine Rolle zu spielen (Blumenthal 2019). Wahrscheinlich manipuliert HHV-8 transkriptionale Regulatoren der Endothelzellen und greift so in die normale Zelldifferenzierung ein (Cancian 2013). Eine Infektion mit HHV-8 führt nicht zwangsläufig zum KS. Interaktionen mit HIV, möglicherweise auch mit HHV-6 und HSV-1, veränderte Signaltransduktionsketten, eine erhöhte Produktion von Wachstumsfaktoren sowie Zytokindysregulationen spielen eine Rolle (McCormack 2005). Vereinfacht: HHV-8 ist der „Driver", HIV der „Trigger" (Lidenge 2019).

Unter den HIV-Infizierten der westlichen Industrieländer sind fast ausschließlich homosexuelle Männer betroffen; bei Frauen, Kindern oder Hämophilen ist das KS selten. Ein Immundefekt bzw. niedrige CD4-Zellen fördern Entstehung und Wachstum, sind aber keineswegs Bedingung. So ist das KS ist eine der wenigen AIDS-

Erkrankungen, die auch bei gutem Immunstatus auftreten, fast ein Drittel hat bei Diagnose mehr als 300 CD4-Zellen/µl und eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (Krown 2008). In der START-Studie zum frühen ART-Beginn war das KS maßgeblich für die klinischen Unterschiede verantwortlich (Borges 2016). Interessanterweise wurden sowohl Fälle HIV-negativer MSM mit KS veröffentlicht (Rashidghamat 2014) als auch KS-Läsionen, die trotz ART und supprimierter Viruslast auftreten (Palich 2022). Eine niedrige CD4/CD8-Ratio scheint vor allem bei guten CD4-Zellen und ART ein Risikofaktor zu sein (Caby 2022). Auch unter Rituximab können KS-Läsionen sowohl neu auftreten als auch rezidivieren.

Klinik, Verlauf

Typischerweise zeigen sich KS anfangs als hell- bis lividrote, spindelförmige Flecken oder Knoten, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. In der Mundschleimhaut ist oft der harte Gaumen betroffen. Prädilektionsstellen gibt es jedoch nicht, jede Lokalisation ist möglich. Der weitere Verlauf variiert. Die Tumoren können über Jahre so gut wie unverändert bleiben oder in wenigen Wochen rasch wachsen und sich disseminiert ausbreiten. Rasches Wachstum geht mitunter mit Schmerzen und gelbgrünen Verfärbungen der Tumorumgebung (Einblutungen!) einher. Zentrale Nekrosen und Exulzerationen mit Blutungsneigung sind ebenso möglich wie massive Ödeme, insbesondere an den Extremitäten, genital und im Gesicht. Abheilende KS blassen oft zunächst ab, verlieren an Größe und hinterlassen oft für Monate (manchmal lebenslang) schmutzig-graubraune bis hellbraune Hyperpigmentierungen. Diese werden durch Hämosiderin-Ablagerungen, aber auch durch vermehrte Melanozytenstimulation infolge der Inflammation verursacht. Lymphödeme können besonders an den Unterschenkeln über Jahre persistieren.

Diagnostik

Obwohl das KS meist eine Blickdiagnose ist, sollte in allen nicht ganz eindeutigen Fällen großzügig eine Histologie (Exzision oder Inzision) entnommen werden. Gerade bei afrikanischen PatientInnen kann der klinische Blick trügen (Amerson 2016). Nur so werden Differentialdiagnosen wie kutane Lymphome, ein Angiosarkom oder eine bazilläre Angiomatose nicht übersehen. Histologisch finden sich die typischen spindelförmigen KS-Zellen, begleitet von lymphohistiozytären Infiltraten und schlitzförmigen, von Erythrozyten-Extravasaten umgebene Gefäßneubildungen. Bei definitiver Diagnose ist die Ausbreitung zu klären, und zwar durch eine komplette Inspektion (oraler und genitaler Schleimhäute! In den Mund gucken!) und eine Abdomen-Sonografie. Bei Schleimhautbefall ist eine ÖGD/Coloskopie zu empfehlen, ebenso ein Röntgen-Thorax zum Ausschluss eines pulmonalen Befalls. Die HHV-8-Viruslast hat keinen prognostischen Aussagewert (Haq 2016).

Therapie

Bei naiven und/oder virämischen Menschen mit HIV steht die Einleitung oder Optimierung der ART an erster Stelle. Bei gering ausgeprägtem KS-Befall wird nur selten eine zusätzliche Therapie benötigt. Eine sofortige Gabe von Etoposid blieb in einer randomisierten Studie an 190 PatientInnen aus Afrika und Südamerika ohne nachhaltigen Effekt (Hosseinipur 2018). Mit Abfall der HI-Viruslast und einsetzender Immunrekonstitution stabilisieren sich die meisten mukokutanen KS oder heilen sogar ganz ab; allerdings bleiben oft postinflammatorischen Hyperpigmentierungen zurück. Bei 213 Fällen früher KS-Stadien lag das 5-Jahres-Überleben unter alleiniger

ART bei 95 %, ohne Progression blieben 77 % (Bower 2014). Durch ART wird die humorale Antwort gegen HHV-8 verbessert (Sullivan 2010), die HHV-8-Virämie sinkt rasch (Cattamanchi 2011). ART-Pausen sollten vermieden werden: In der SMART-Studie war das KS während der Pausen eine der häufigsten AIDS-Erkrankungen, vor allem bei KS in der Vorgeschichte (Silverberg 2007).
Welche ART gegeben wird, ist egal: obwohl im Labor und auch im Tierversuch ein direkter antiproliferativer Effekt für PIs gezeigt wurde (Sgadari 2002, Gantt 2011), blieben PIs in einer großen randomisierten Studie ohne klinischen Vorteil gegenüber anderen Regimen (Martin 2014). Rezidive sind unter Non-PI-Regimen nicht häufiger (Lajaunie 2022). Allerdings scheint unter PIs das „orale Shedding" von HHV-8 reduziert zu sein (Gantt 2014).

In folgenden Situationen reichen ART und etwaige Lokaltherapien nicht:
- Rasches Wachstum multipler Tumoren, vor allem im Rahmen eines IRIS
- Tumore, die trotz suffizienter antiretroviraler Therapie auftreten (zum Beispiel bei Komedikation mit Rituximab oder Immunsuppressiva) oder progredient sind
- Infiltratives oder exulzerierendes Wachstum
- Starke Beeinträchtigung durch den Tumor (Gesichtsbefall, Ödeme usw.)
- Therapiewunsch

Die dann zusätzlich notwendigen Behandlungsmethoden sind wie folgt:
Chemotherapien: Das pegylierte, liposomale Anthrazyklin Doxorubicin (Caelyx®) in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche ist Mittel der Wahl (Stewart 1998, Di Trolio 2006). Es hat das früher viel verwendete ABV-Schema abgelöst, eine Kombination aus Adriamycin, Bleomycin und Vincristin. Unter Caelyx® werden bis zu 80 % Remissionen erreicht (Lichterfeld 2005). Die Infusionen über 30–60 min alle 2–3 Wochen sind ambulant machbar und meist gut verträglich, eine antiemetische Therapie ist nicht erforderlich. Behandelt wird bis zur deutlichen partiellen Remission (Tumoren ins Hautniveau abgeflacht, Farbwechsel von livide nach bräunlich und heller), die meist nach 6–8 Zyklen erreicht wird. Rezidive unter Caelyx® treten mit gleichzeitiger ART selten auf, am ehesten im ersten Jahr (Martin-Carbonero 2008). Wenn es später zum Rezidiv kommt, ist Caelyx® oft durchaus erneut wieder erfolgreich. Bei guter Verträglichkeit ist auch eine Therapieintensivierung mit Verkürzung der Zyklen und/oder Erhöhung der Dosis möglich. Zu beachten sind die Myelotoxizität und die Kardiotoxizität. Obgleich letztere erst oberhalb kumulativer Dosen von 450 mg vorkommt, sind transthorakale Echokardiographien (Auswurfleistung?) zu Therapiebeginn und nach jeweils 6 Zyklen zu empfehlen. Eine weitere Nebenwirkung von Caelyx® ist die „palmoplantare Erythrodysästhesie", die sich an Händen und Füßen als schmerzhafte makulöse Erytheme bemerkbar macht (Lorusso 2007). Angesichts der immunsuppressiven Wirkung ist mindestens für die Therapiedauer eine Cotrimoxazol-Prophylaxe zu empfehlen, und zwar auch bei CD4-Zellen über 200 Zellen/µl. Als Alternative bei Lieferengpässen gilt liposomales Daunorubicin (DaunoXome®), dass allerdings wohl etwas weniger effektiv ist (Cooley 2007).
Auch das Taxan Paclitaxel (Taxol®) ist effektiv (Tulpule 2002, Cianfrocca 2010). In einer großen randomisierten Studie war es besser als ABV und orales Etoposid (Krown 2022). Es ist allerdings stärker myelotoxisch als Caelyx® und führt zudem fast immer zur Alopezie, oft schon nach der ersten Gabe (Betroffene vorher informieren!). Paclitaxel sollte deshalb nur eingesetzt werden, wenn das KS unter Anthrazyklintherapie progredient ist oder rezidiviert. Neben Paclitaxel scheint auch Docetaxel (Taxotere®) unkontrollierten Studien zufolge wirksam zu sein (Autier 2005, Lim 2005). Bei den Taxanen sind Interaktionen zu beachten, die Spiegel steigen bei gleichzeitiger PI-Gabe (Cianfrocca 2011).

Als Rezidiv-Behandlung (nach Anthrazyklin- oder Paclitaxeltherapie) eignen sich auch orales Etoposid (Evans 2002), Irinotecan (Vaccher 2005) und das ABV-Schema. Auch Gemcitabine ist wohl wirksam (Strother 2010, Busakhala 2018).

Tabelle 1: KS-Therapien, wenn die ART und Lokaltherapien nicht reichen

Therapie	Dosierung	Kommentar
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	20 mg/m² i.v. alle 2 Wochen	Therapie der Wahl, cave Myelo- und Kardiotoxizität, Hand-Fuß-Syndrom
Liposomales Daunorubicin (DaunoXome®)	40 mg/m² i.v. alle 2–3 Wochen	Wahrscheinlich etwas schwächer, gilt als Alternative bei Lieferengpass für Caelyx®
Pegyliertes Interferon-α 2b* (PegIntron®)	50 µg s.c. 1 x / Woche	Wie IFN-α (2a,b), aber besser verträglich, wenig Daten beim AIDS-KS! Off Label-Use!
Paclitaxel (Taxol®)	100 mg/m² i.v. alle 2 Wochen oder 135 mg/m² i.v. alle 3 Wochen	Reservemittel! Cave Neutropenie, periphere Neuropathie, Allergien, Alopezie Off Lable-Use! Vorsicht ART-Interaktionen

Immuntherapien: Mit Interferon (IFN) werden gute Remissionsraten erreicht, die allerdings wohl etwas niedriger sind als unter liposomalem Doxorubicin (Kreuter 2005). Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Neben der immunmodulierenden Wirkung induzieren Interferone aber wohl in KS-Zellen die Apoptose und hemmen die Angiogenese. Die Remissionsraten hängen ab vom Immunstatus, sie liegen oberhalb 400 CD4-Zellen/µl über 45 %, unterhalb von 200 bei nur 7 %. Standard-Schemata existieren nicht. Das früher häufig verwendete IFN-α 2b (Roferon®) wurde vom Markt genommen. IFN-α 2a (Intron A®) hat keine Zulassung für das KS (Krown 2002). Die gilt auch für pegylierte Interferone (wöchentliche Gabe möglich, verträglicher). Die optimale Dosis ist unbekannt, es gibt kleine Fallserien beim AIDS-KS (Rokx 2013) und beim klassischen KS (Di Lorenzo 2008). Nach einer Anleitung können die Injektionen selbst vorgenommen werden. Mit einsetzender Remission (Stopp des Tumorwachstums, Abflachen, Wechsel von livid-rote in bräunliche, hellere Farbtöne) kann die Gabe reduziert werden. Neben der regelmäßigen Inspektion des Lokalbefundes an Haut und Schleimhäuten gehören angepasste Staging-Untersuchungen zur Therapiekontrolle.

Lokaltherapien sind verträglich und meist kostengünstig. Gerade einzelne ästhetisch oder funktionell störende Läsionen können mit einer Lokaltherapie schnell und effektiv behandelt werden. Vieles ist möglich: Einfache Camouflage, lokale Kompressionstherapie (Brambilla 2006), aber auch Kryochirurgie, die rein intraläsionale Behandlung mit Vinca-Alkaloiden (Ramirez-Amador 2002), Exzisionen, oder auch Imiquimod-Creme (Celestin Schartz 2008).
Das KS ist strahlensensibel (Donato 2013). Bei oberflächlichen makulösen oder plaqueförmigen Tumoren reichen Röntgenweichstrahlen in Einzeldosen von 4–5 Gy (Gesamtdosis 20–30 Gy, Fraktionierung 3x/Woche). Bei großflächigen KS mit Ödemen sollte dagegen mit schnellen Elektronen (5 x 2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy bestrahlt werden.
Da das KS eine multilokuläre Systemerkrankung ist, macht eine Operation meist wenig Sinn. Wenn überhaupt, sollten nur kleine, kosmetisch auffällige Tumoren operativ beseitigt werden. Allerdings ist dabei aufgrund des Köbner-Phänomens mit

Narbenrezidiven zu rechnen. Diese werden durch eine Strahlentherapie vermieden, deren Bestrahlungsfeld 0,5–1,0 cm über die Tumorgrenzen hinaus reicht und auch die sich in Gefäßlogen ausbreitenden Tumorzellen erreicht.
Bei KS-bedingten Lymphödemen, vor allem an den Extremitäten, sollten, sofern keine Kontraindikationen (schwere Herz- und/oder Niereninsuffizienz) bestehen, frühzeitig mechanische Lymphdrainagen und ggf. eine angepasste Kompressionstherapie erfolgen. Diese fördern die Rekanalisierung der geschädigten Lymphgefäße und verhindern Komplikationen wie chronische Ulzera.
Lokaltherapien haben im ART-Zeitalter allerdings deutlich an Bedeutung verloren; sie sind heute nur noch selten notwendig.

Neue Therapieansätze: Aufgrund der KS-Pathogenese werden immer wieder neue Therapien vorgeschlagen, darunter Virusstatika, aber auch Zytokine und Angiogenese-Hemmer. Einige sollen im Folgenden stichwortartig erwähnt werden.

- Valganciclovir – senkte die HHV-8-Viruslast in einer randomisierten Studie (Casper 2008). Der Effekt ist wohl größer als unter Valaciclovir und Famciclovir, die beide auch eine antivirale Wirkung haben. Klinische KS-Studien fehlen jedoch. Da HHV-8 an der frühen Tumorgenese beteiligt ist, bleibt abzuwarten, ob überhaupt eine Wirkung bei einem bereits manifesten KS vorhanden ist. Beim klassischen KS blieb Valganciclovir wirkungslos (Krown 2011).
- Imatinib (Glivec®) – bei Leukämien unverzichtbarer Tyrosinkinase-Hemmer, der auch beim KS relevante Wachstumsfaktoren (PDGF) hemmt. Partielle Remissionen wurden bei 10/30 AIDS-KS in einer Phase-II-Studie gefunden (Koon 2013). Es gibt Fallberichte zu refraktären Fällen (Cao 2015). Sorafenib (Nexavar®) war dagegen in Phase-1b nur mäßig effektiv und schlecht verträglich (Uldrick 2017).
- Nivolumab ist ein Checkpoint-Inhibitor. Eine Pilotstudie fand bei 5/8 Fällen eine Response (Galanina 2018). Auch Pembrolizumab zeigte bei HIV-Negativen in Phase II eine gewisse Wirksamkeit (Delyon 2022).
- Interleukin-12 – hohe Ansprechraten in einer Phase II-Studie, allerdings kombiniert mit liposomalem Doxorubicin (Little 2007). Randomisierte Studien fehlen.
- Sirolimus (und Everolimus) – Immunsuppressiva aus der Transplantationsmedizin. Hemmen die Angiogenese durch eine verminderte Produktion vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren. In unkontrollierten Studien gute Ansprechraten bei HIV-negativen Nierentransplantierten (Stallone 2005, Campistol 2007).
- Lenalidomid – dieser Immunmodulator mit antiangiogenen Eigenschaften erreichte in Phase II Ansprechraten zwischen 40 und 60 % (Pourcher 2017, Reid 2022). Auch zu Pomalidomid gibt es positive Berichte aus einer Phase I/II-Studie, bemerkenswert war vor allem die Wirkung auf Lymphödeme (Polizzotto 2016).
- Bevacizumab – eine frühe Studie dieses VEGF-Antikörpers zeigte bei 17 HIV-Infizierten mit Progression unter ART moderate Response-Raten von 31 % (Uldrick 2012). Die Effekte von PTC299, einem post-transkriptionalen Inhibitor von VEGF, blieben in einer kleinen Studie nur moderat (Bender 2016).
- Retinoide (All-trans-Retinoinsäure) hemmen die KS-Proliferation. Die Response-Raten waren aber nicht überzeugend. Dieser Ansatz hat sich nicht durchgesetzt, gleiches gilt auch für Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)

Literatur

Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis 2012, 54:424-33.

Amerson E, Woodruff CM, Forrestel A et al. Accuracy of Clinical Suspicion and Pathologic Diagnosis of Kaposi Sarcoma in East Africa. J AIDS 2016, 71:295-301.

Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances KSHV infectivity. Blood 2004; 104: 810-4

Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, et al. Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. Br J Dermatol 2005, 152:1026-9.

Bender Ignacio RA, Lee JY, Rudek MA, Dittmer DP, Ambinder RF, Krown SE. Brief Report: A Phase 1b/Pharmacokinetic Trial of PTC299, a Novel PostTranscriptional VEGF Inhibitor, for AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Trial 059. J AIDS 2016;72:52-7.

Blumenthal MJ, Schutz C, Meintjes G. EPHA2 sequence variants are associated with susceptibility to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and Kaposi's sarcoma prevalence in HIV-infected patients. Cancer Epidemiol 2018 Oct;56:133-139.

Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2014, 32:409-14.

Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2005; 23: 5224-8.

Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. J Dermatol 2006; 33: 451-6.

Busakhala NW, Waako PJ, et al. Randomized Phase IIA Trial of Gemcitabine Compared With Bleomycin Plus Vincristine for Treatment of Kaposi's Sarcoma in Patients on Combination Antiretroviral Therapy in Western Kenya. J Glob Oncol. 2018 Sep;4:1-9.

Caby F, Guiguet M, Weiss L, et al. CD4/CD8 Ratio and the Risk of Kaposi Sarcoma or Non-Hodgkin Lymphoma in the Context of Efficiently Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Collaborative Analysis of 20 European Cohort Studies. Clin Infect Dis 2021, 73:50-59.

Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients—the impact of proliferation signal inhibitors. Nephrol Dial Transplant 2007, 22 Suppl 1:i17-22.

Cancian L, Hansen A, Boshoff C. Cellular origin of Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-induced cell reprogramming. Trends Cell Biol 2013; 23:421-32.

Cao W, Vyboh K, Routy B. Imatinib for highly chemoresistant Kaposi sarcoma in a patient with long-term HIV control: a case report and literature review. Curr Oncol 2015, 22:e395-9.

Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Infect Dis 2008, 198:23-30.

Celestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5 % cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. J Am Acad Dermatol 2008, 58:585-91.

Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Pilot study evaluating the interaction between paclitaxel and protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. Cancer Chemother Pharmacol 2011, 68:827-33.

Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. Cancer 2010, 116:3969-77.

Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Oncologist 2007, 12:114-23.

Crane HM, Deubner H, Huang JC, Swanson PE, Harrington RD. Fatal Kaposi's sarcoma-associated immune reconstitution following HAART initiation.Int J STD AIDS 2005; 16:80-3.

Delyon J, Biard L, Renaud M, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in classic or endemic Kaposi's sarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2022, 23:491-500.

Di Lorenzo G, Di Trolio R, Montesarchio V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: a retrospective study. Cancer 2008, 112:1147-52.

Di Trolio R, Di Lorenzo G, Delfino M, De Placido S. Role of pegylated lyposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi's sarcoma: a systematic review. Int J Immunopathol Pharmacol 2006; 19: 253-63.

Donato V, Guarnaccia R, Dognini J, et al. Radiation therapy in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. Anticancer Res 2013, 33:2153-7.

Dupin N, Grange PA. Looking for the target cell of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. J Invest Dermatol 2006, 126:545-7.

Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. J Clin Oncol 2002, 20:3236-41.

Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. Br J Cancer 2010, 103:416-22.

Galanina N, Goodman AM, Cohen PR, Frampton GM, Kurzrock R. Successful Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma with Immune Checkpoint Blockade. Cancer Immunol Res 2018, 6:1129-1135.

Gantt S, Carlsson J, Ikoma M, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi sarcoma-associated herpesvirus replication in vitro. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Mar 14. [Epub ahead of print]

Gantt S, Cattamanchi A, Krantz E, et al. Reduced human herpesvirus-8 oropharyngeal shedding associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy. J Clin Virol 2014, 60:127-32.

Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. HIV Med 2016, 17:56-61.

Hosseinipour MC, Kang M, Krown SE, et al. As-Needed versus Immediate Etoposide Chemotherapy in Combination with Antiretroviral Therapy for Mild or Moderate AIDS-associated Kaposi Sarcoma in Resource-Limited Settings: A5264/AMC-067 Randomized Clinical Trial. CID 2018, 67:251-260.

Koon HB, Krown SE, Lee JY, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. J Clin Oncol 2014, 32:402-8.

Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers. Cancer Invest 2005, 23:653-9.

Krown SE, Dittmer DP, Cesarman E. Pilot study of oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma. J Infect Dis 2011, 203:1082-6.

Krown SE, Lee JY, Dittmer DP; AIDS Malignancy Consortium. More on HIV-associated Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 2008, 358:535-6.

Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. J Interferon Cytokine Res 2002, 22:295-303.

Krown SE, Moser CB, MacPhail P, et al. Treatment of advanced AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: a three-arm, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2020, 395:1195-1207.

Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? Cytokine Growth Factor Rev 2007;18:395-402.

Lajaunie R, Cuzin L, Palich R, et al. No increased risk of Kaposi sarcoma relapse in patients with controlled HIV-1 infection after switching protease inhibitor-based antiretroviral therapy. HIV Med. 2022; 23:301-306.

Laney AS, Cannon MJ, Jaffe HW, et al. Human herpesvirus 8 presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. AIDS 2007; 21:1541-5.

Letang E, Lewis JJ, Bower M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with aposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. AIDS. 2013 Mar 4. [Epub ahead of print]

Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. Infection 2005; 33: 140-7.

Lidenge SJ, Tso FY, Ngalamika O, et al. Similar Immunological Profiles Between African Endemic and Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Epidemic KS Patients Reveal the Primary Role of KS-Associated Herpesvirus in KS Pathogenesis. J Infect Dis 2019, 219:1318-1328.

Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. Cancer 2005; 103: 417-21.

Little RF, Aleman K, Kumar P, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with interleukin-12 for AIDS-related Kaposi sarcoma. Blood 2007, 110:4165-71.

Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). Ann Oncol 2007;18:1159-64.

Martin J, Laker-Oketta M, Walusana V, et al. Randomized Trial of Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy for Kaposi Sarcoma in Africa. Abstract 710, CROI 2014, Boston

Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. AIDS 2004; 18: 1737-40.

Martín-Carbonero L, Palacios R, Valencia E, et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. Clin Infect Dis 2008, 47 :410-7.

McCormick C, Ganem D. The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. Science 2005; 307: 739-41.

Meyer L, Stoehr A, Horst HA, et al. Clinical characteristics of HIV-associated Kaposi's sarcoma in the era of combination antiretroviral therapy. Oncol Res Treat 2016; 39(suppl 3):175.

Palich R, Makinson A, Veyri M, et al. Kaposi's Sarcoma in Virally Suppressed People Living with HIV: An Emerging Condition. Cancers 2021, 13:5702.

Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. N Engl J Med 2000, 343:1369-77.

Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. Curr Opin Infect Dis 2007:152-6.

Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, et al. Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. J Clin Oncol 2016, 34:4125-4131.

Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L, et al. Phase II Trial of Lenalidomide in HIV-Infected Patients with Previously Treated Kaposi's Sarcoma: Results of the ANRS 154 Lenakap Trial. AIDS Res Hum Retroviruses 2017;33:1-10.

Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3 % sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. Oral Oncol 2002, 38:460-7.

Rashidghamat E, Bunker CB, Bower M, Banerjee P. Kaposi Sarcoma in HIV-negative men who have sex with men. Br J Dermatol. 2014 May 10

Reid EG, Shimabukuro K, Moore P, et al. AMC-070: Lenalidomide Is Safe and Effective in HIV-Associated Kaposi Sarcoma. Clin Cancer Res 2022; 28:2646-56.

Rokx C, van der Ende ME, Verbon A, Rijnders BJ. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: experience with 10 patients. Clin Infect Dis 2013, 57:1497-9.

Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of KS. Nat Med 2002, 8: 225-32.

Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. AIDS 2007;21:1957-63.

Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with AIDS in the United States. Cancer 2011, 117:1089-96.

Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. N Engl J Med 2005, 352:1317-23.

Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. J Clin Oncol 1998, 16:683-91.

Strother RM, Gregory KM, Pastakia SD, et al. Retrospective analysis of the efficacy of gemcitabine for previously treated AIDS-associated Kaposi's sarcoma in western Kenya. Oncology 2010, 78:5-11.

Sullivan SG, Hirsch HH, Franceschi S, et al. Kaposi sarcoma herpes virus antibody response and viremia following highly active antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort study. AIDS 2010, 24:2245-52.

Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related KS. Cancer 2002, 95:147-54.

Uldrick T, Wyvill K, Kumar P. A phase II study targeting vascular endothelial growth factor with the humanized monoclonal antibody bevacizumab in the treatment of patients with HIV-associated kaposi sarcoma. Abstract 31, 17th CROI 2010, San Francisco.

Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. J Clin Oncol 2012, 30:1476-83.

Uldrick TS, Goncalves PH, Wyvill KM, et al. A Phase Ib Study of Sorafenib (BAY 43-9006) in Patients with KS. Oncologist 2017;22:505-e49.

9. Maligne Lymphome

MARCUS HENTRICH, CHRISTIAN HOFFMANN

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems. Unterschieden wird zwischen dem Hodgkin-Lymphom (HL) und der großen Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Letztere werden biologisch und klinisch in B- und T-Zell- bzw. in indolente (niedrig maligne) und aggressive (hoch maligne) Lymphome unterteilt. Im Vergleich zur Normalbevölkerung weisen Menschen mit HIV ein deutlich erhöhtes Risiko für maligne Lymphome auf, insbesondere für aggressive NHL der B-Zell-Reihe (siehe Tabelle 1). Das geschätzte kumulative NHL-Lebensrisiko liegt bei 4,5 % (Silverberg 2015). Durch ART ist die Inzidenz der NHL deutlich zurückgegangen, jedoch nicht ganz so eindrucksvoll wie beim Kaposi-Sarkom oder den meisten OIs (COHERE 2009, Franceschi 2010). Der relative Anteil der NHL an allen AIDS-Erkrankungen hat daher zugenommen. Der Rückgang zeigt sich vor allem bei Subtypen, die oft erst bei massivem Immundefekt auftreten, wie z.B. dem primären ZNS-Lymphom (Polesel 2008).
In einigen HIV-Kohorten haben maligne Lymphome das Kaposi-Sarkom als häufigstes Malignom überholt (Poizot-Martin 2021). Bei AIDS-assoziierten Todesfällen sind Lymphome inzwischen die bei weitem häufigste Ursache, in Frankreich betrug der Anteil 2010 etwa 24 %. In der Köln-Bonner Kohorte waren Lymphome für 16 % aller Todesfälle 2004-2010 verantwortlich (Ehren 2014). Lymphome verursachten mehr Todesfälle als PML und PCP zusammen, die beiden gefährlichsten OI (Morlat 2014). Auch unter den Krebs-bedingten Todesfällen liegen NHL noch vor dem Bronchialkarzinom an erster Stelle (Horner 2021)

Tabelle 1: Relatives Risiko verschiedener Lymphome in den USA bei HIV-PatientInnen im Vergleich zur Normalbevölkerung 1996–2010, n = 2.828 (nach Gibson 2014)

Maligne NHL insgesamt	10,6
Diffus-großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL)	17,6
Burkitt-Lymphome (BL)	33,7
Nicht klassifizierbar	19,9
Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)	47,7
Niedrigmaligne NHL	
Follikuläres NHL	1,3
Periphere T-Zell-NHL	3,6

Maligne Lymphome sind bei HIV-Infizierten biologisch sehr heterogen. Häufigkeit und Ausmaß von onkogenen Mutationen oder von Zytokin-Dysregulationen differieren ebenso wie der histogenetische Ursprung der malignen Zellen. Sehr variabel ist zudem die Assoziation mit EBV und anderen onkogenen Viren wie HHV-8 oder SV40. Dies gilt auch für das Ausmaß des Immundefektes. Während Burkitt-Lymphome und das HL häufig auch bei relativ gutem Immunstatus auftreten, sind insbesondere bei primären ZNS-Lymphomen (PZNSL) schwere Immundefekte die Regel. Es scheint somit „opportunistische“ Lymphom-Subtypen zu geben, die eher aufgrund des Immundefekts entstehen, während bei anderen eher die durch HIV verursachte chronische B-Zell-Stimulation entscheidend zu sein scheint. Vor allem für die Entstehung von Burkitt-Lymphomen sind kumulative Virämien ein Risikofaktor (Zoufaly 2009, Hernández-Ramírez 2019).
Allerdings teilen HIV-assoziierte Lymphome – sowohl NHL als auch HL – zahlreiche klinische Eigenschaften. Sie werden meist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert

und weisen häufig extranodale Manifestationen auf. Trotz der insgesamt deutlich verbesserten Prognose ist das Mortalitätsrisiko US-Amerikanischen Registerdaten zufolge etwa doppelt so hoch wie bei HIV-negativen NHL (Chao 2010, Coghill 2015). Die Therapie kann komplikationsreich sein und bedarf einer engen Zusammenarbeit zwischen HIV-Medizin und Hämatologie-Onkologie.
Im Folgenden werden systemische NHL, das PZNSL und das HL gesondert besprochen. Ebenfalls erwähnt werden soll der Morbus Castleman als eigene Entität, obwohl er eigentlich nicht zu den malignen Lymphomen zählt. Niedrig-maligne (indolente) NHL sind ebenso wie T-NHL bei HIV-Infektion so selten, dass auf sie hier nicht eingegangen werden soll – ihre Therapie sollte sich an den Empfehlungen für HIV-negative PatientInnen orientieren.

Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die enge Assoziation zwischen NHL und AIDS ist lange bekannt – noch vor der Entdeckung von HIV selbst wurden bereits die ersten Fälle publiziert (Ziegler 1982). Bereits seit 1985 gelten hochmaligne B-Zell-NHL als AIDS-definierend.
HIV-assoziierte NHL haben zu über 90 % B-Zellen als Ursprungszelle. Sie sind fast immer hochmaligne, und es dominieren zwei histologische Typen: Nach der WHO-Klassifikation sind dies zum einen Burkitt-Lymphome, die etwa 30–40 % der Fälle ausmachen, zum anderen in 40–60 % diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL). Bis zu 10 % der HIV-assoziierten Lymphome können auch von Referenzpathologien nicht eindeutig klassifiziert werden. Deutlich seltener sind plasmoblastische Lymphome (PBL). Ein sehr kleiner Teil (1–3 %) wird als Primäres Erguss-Lymphom (PEL) bezeichnet und bildet eine weitgehend eigenständige Entität (s.u.). Es gibt Hinweise darauf, dass der Anteil der Burkitt-Lymphome an allen NHL zunimmt (Ramaswami 2016, Olszewski 2016).

Früherkennung

Eine gut belegte Empfehlung für die Früherkennung (zum Beispiel regelmäßige Sonographien etc.) gibt es nicht. Die beste Prävention ist eine effektive ART. Sie verbessert nicht nur den Immunstatus, sondern reduziert einen weiteren Risikofaktor, nämlich die chronische B-Zell-Aktivierung (Grulich 2008). Das Risiko für NHL, nicht aber für HL wird durch kumulative Virämien begünstigt (Shepard 2018, Kimani 2020). Parameter der Immunaktivierung und B-Zell-Stimulation wie z.B. Immunglobuline, Interleukin-6 oder IL-10 sowie lösliches CD30 (Breen 2012) oder freie Leichtketten (Landgren 2010) sind mit einem erhöhten Lymphomrisiko assoziiert. Obwohl sie durchaus etwas über die Entstehung maligner Lymphome aussagen, sind sie ohne therapeutische oder prognostische Relevanz und für den klinischen Alltag ohne Bedeutung (Tittle 2015).

Klinik

Leitsymptom sind Lymphknotenschwellungen. Die Lymphome sind meist derb, schwer verschieblich und indolent. Viele Betroffene befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Stadien der Lymphomerkrankung (Ann Arbor-Stadien III-IV) und eine B-Symptomatik mit Fieber und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme (mindestens 10 % in den letzten 6 Monaten) liegt in der Mehrzahl der Fälle (60–80 %) vor. Allgemeine Schwäche, deutliches Krankheitsgefühl und ein rascher körperlicher Verfall sind häufig zu beobachten. Auch besteht oft ein extranodaler Befall, der nicht selten groteske Ausmaße annimmt. In unserer eigenen

Kohorte von 203 PatientInnen hatten 81 % mindestens einen extranodalen Fokus (Hoffmann 2003). Ob Orbita, Hoden, Herz, Mammae, Blase, Niere, Muskulatur, Knochen – alle nur erdenklichen Organe und Körperregionen können betroffen sein. Magen-Darm-Trakt, Leber, Knochenmark und der HNO-Bereich sind besonders häufig befallen. Ein ZNS-Befall kommt in 6 % der DLBCL vor (Barta 2016). Bei extranodalem Befall treten zusätzlich Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation auf. Diese sind abdominale Schmerzen durch eine Vergrößerung von Leber und Milz, Blutungen oder Ileus-Symptomatik bei Darmbefall, Knochenschmerzen durch Infiltration des Skeletts oder Kopfschmerzen bei Hirnbefall.

Diagnostik

Wichtig ist die zügige histologische Diagnose. Sofern nicht eine Knochenmarksstanze die Diagnose bereits gesichert hat, sollte ein Lymphknoten (zum Beispiel axillär oder cervikal) entfernt werden. Die bloße Punktion eines Lymphknotens reicht oft nicht aus, um den Subtyp zu bestimmen. Wichtig ist, dass das Material an eine Pathologie mit Erfahrung geschickt wird. Die pathologische Basisdiagnostik sollte Informationen zum Subtyp (Burkitt?), zur Proliferationsrate und zum Expressionsprofil (in jedem Fall: CD20, wünschenswert: CD10, CD138, MUM-1) enthalten, da sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben (siehe unten). Für BehandlerInnen ist es wichtig, eine pathologische Diagnose nicht kritiklos zu übernehmen, sondern sie zu diskutieren, insbesondere wenn angesichts des klinischen Bildes Zweifel bestehen. Vorsicht Fehldiagnosen! Typisches Beispiel ist die Diagnose eines aggressiven T-Zell-Lymphoms. Diese darf getrost angezweifelt werden, da sich hinter T-Zell-Infiltraten eine Vielzahl anderer (meist infektiöser) Erkrankungen verbergen kann (Lues maligna?). Alle Personen mit NHL sollten zügig ein „Staging" im Sinne der Ann-Arbor-Klassifikation bekommen (Tab. 2a und 2b).

Tabelle 2a: Ausbreitungsstadien nach der aktualisierten Ann-Arbor-Klassifikation

I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (IE)
II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und seines (seiner) regionären Lymphknoten mit oder ohne Befall anderer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite (IIE)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), ggf. zusätzlich lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks (IIIE) oder gleichzeitiger Befall der Milz (IIIS) oder gleichzeitiger Befall von beiden (IIIE+S)
IV	Disseminierter (multifokaler) Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne gleichzeitigem Lymphknotenbefall; oder isolierter Befall eines extralymphatischen Organs mit Befall entfernter (nichtregionärer) Lymphknoten

Tabelle 2b: Jedes Stadium wird in A- und B-Kategorien unterteilt.

A	bei Fehlen definierter Allgemeinsymptome
B	bei folgenden definierten Allgemeinsymptomen: unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten 6 Monaten und/oder unerklärtes persistierendes oder rekurrierendes Fieber über 38 °C und/oder starker Nachtschweiß

Zur Basisdiagnostik bzw. Staging zählen Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonografie, Knochenmark-Stanze (eine Aspiration genügt nicht!) und CTs von Hals, Thorax und Abdomen. Neben aktuellem Immunstatus und Viruslast sollten mindestens Blutbild, Blutsenkung, CRP, Harnsäure, LDH, Leber- und Nierenwerte sowie die Elektrolyte bestimmt werden. EKG und Echokardiografie sind vorab ebenfalls wichtige Untersuchungen. Nur so ist im weiteren Verlauf die Objektivierung möglicher Kardiotoxizität der Chemotherapie (Anthracycline!) möglich. Vor Bleomycin-haltigen Regimen sollte die Lungenfunktion untersucht werden.
Nach zwei Zyklen Chemotherapie sollte ein Restaging den Erfolg objektivieren. Das Restaging orientiert sich an der ursprünglichen Lymphom-Lokalisation. Nach Abschluss der Chemotherapie ist ein komplettes Restaging mit Knochenmarksstanze (wenn anfänglich ein Befall vorlag) und allen CTs notwendig. Bei einer Vollremission ist zunächst in dreimonatigen Abständen ein Restaging zu empfehlen. Die Intervalle können nach einem Jahr auf sechs Monate und nach zwei Jahren auf zwölf Monate ausgedehnt werden. Rezidive nach mehr als drei Jahren sind selten.
Bei einem Burkitt-Lymphom sollte zu Beginn der systemischen Chemotherapie immer Liquor punktiert werden, um eine meningeale Beteiligung auszuschließen. Beim DLBCL ist dies – in Analogie zum Vorgehen bei HIV-negativen PatientInnen – nur sinnvoll, wenn mindestens 4 der folgenden 6 Faktoren vorliegen (Schmitz 2016): Befall der Nieren und/oder Nebennieren, Alter >60 Jahre, LDH > Normwert, ECOG PS > 1, Stadium III/IV, > 1 Extranodalbefall.

Therapie

Jedes aggressive HIV-assoziierte B-Zell-Lymphom sollte rasch und primär mit einer Chemoimmuntherapie behandelt werden. Auch bei ungünstiger Ausgangslage (fortgeschrittenes Stadium, schwerer Immundefekt) bleibt die Vollremission bzw. Heilung oberstes Ziel (Hoffmann 2003, Hentrich 2014, Noy 2019). Schon deshalb sollten Dosisreduktionen möglichst vermieden werden. Eine alleinige Operation oder eine Bestrahlung reichen nicht. Mit dem Staging ist keine Zeit zu vertrödeln.
International wird bei DLBCL in den meisten Fällen das R-CHOP-Regime (meist 4–6 Zyklen, siehe Tabelle) verwendet. R ist die Abkürzung für den monoklonalen Antikörper Rituximab, der hochspezifisch an CD20-positive B-Zellen bindet (CD20 wird auf den meisten Lymphom-Zellen exprimiert). CHOP steht für einer Polychemotherapie mit den Zytostatika **C**yclophosphamid, Adriamycin (**H**ydroxydoxorubicin), Vincristin (**O**ncovin®) und **P**rednisolon. Bislang hat keine andere Chemotherapie einen überzeugenden Vorteil gegenüber CHOP gezeigt. Es lassen sich Vollremissionen bei 60–80 % erreichen. CHOP kann ambulant verabreicht werden und wird recht gut vertragen. Gegeben werden sollten im Regelfall 6 Zyklen. Nur bei sehr geringem Lymphom-Risiko sind 4 Zyklen ausreichend, allerdings gibt es zu dieser reduzierten Therapie keine Daten bei HIV (Poeschel 2019). Die ambulante Gabe ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber ähnlichen Regimen wie CDE (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid) oder EPOCH (Etoposid, Prednisolon, Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin), die kontinuierlich intravenös über mehrere Tage gegeben werden müssen. Das dreiwöchige CHOP-Standardschema („CHOP-21“) ist in der Tabelle 3 abgebildet.
Als adjuvante Therapie empfehlen wir – unabhängig von der CD4-Zellzahl – Cotrimoxazol bis einen Monat nach Ende der Chemotherapie (960 mg dreimal pro Woche). Die Mundschleimhaut sollte mit Mundspüllösungen und mit Amphotericin-Topika (zum Beispiel Ampho-Moronal®-Lutschtabletten) behandelt werden. Wichtig ist die gute Adhärenz. Während der Chemotherapie sind zweimal pro Woche Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich.

Tabelle 3: CHOP-Regime (4–6 Zyklen, Wiederholung an Tag 22)

Cyclophosphamid	Endoxan®	750 mg/m² i.v. Tag 1
Doxorubicin	Doxo-Cell®, Adriblastin®	50 mg/m² i.v. Tag 1
Vincristin	Vincristin®	1,4 mg/m² (maximal 2 mg) i.v. Tag 1
Prednisolon	Decortin H®	1 x 2 Tbl. à 50 mg p.o., Tag 1–5
Mesna	Uromitexan®	20 % der Cyclophosphamid-Dosis an Stunde 0, 4, 8 i.v. (Kurzinfusion) bzw. oral

Die Therapie wird entsprechend dem Zeitplan in voller Dosis fortgesetzt, sofern die Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs wieder über 3.000/µl und die Thrombozyten über 80.000/µl betragen. Die Betroffenen sollten gut aufgeklärt sein, täglich Temperatur messen und angehalten werden, sich vor allem bei Fieber umgehend vorzustellen.

Rituximab wird in der Regel gut vertragen, allerdings kommt es meist zu einer länger andauernden B-Zell-Depletion, gelegentlich auch zu Neutropenien. Bei HIV-Negativen sind Fälle von progressiver multifokaler Enzephalopathie (PML) beschrieben worden (Carson 2009). Ein erhöhtes Risiko ist bei HIV unter Rituximab jedoch nicht bekannt (Hoffmann 2012).
Eine randomisierte Phase III-Studie (AMC 010) prüfte CHOP gegen R-CHOP bei AIDS-NHL. Es zeigte sich im Rituximab-Arm eine erhöhte Rate von durch bakterielle Infektionen bedingten Todesfällen (2 versus 14 %) (Kaplan 2005). Besonders deutlich war dies bei sehr niedrigen Helferzellzahlen (<50/µl). Diesen Ergebnissen stehen eine Reihe nicht randomisierter Studien entgegen, die keine erhöhte Infektionsrate unter Rituximab fanden (Spina 2005, Sparano 2010). Auch unsere eigene prospektive, multizentrische Kohortenstudie konnten die AMC 010-Daten nicht bestätigen (Wyen 2012). Metaanalysen zeigten einen signifikanten Benefit hinsichtlich CR-Rate und Überleben durch Rituximab (Castillo 2012, Barta 2013). Nach unserer Auffassung sollte Rituximab deshalb grundsätzlich bei HIV-PatientInnen mit CD20-positiven Lymphomen erwogen werden. Selbst ein schlechter Immunstatus (<200 CD4-Zellen/µl) ist keine absolute Kontraindikation, wir würden allerdings ein engmaschiges Monitoring und die prophylaktische Gabe eines Chinolons (zusätzlich zu Cotrimoxazol) empfehlen.

Modifikationen von CHOP

In den letzten Jahren wurden immer wieder kleine Pilotstudien publiziert, in denen HIV-PatientInnen mit modifizierten CHOP-Regimen behandelt worden. So wurden z.B. Doxorubicin als liposomales Caelyx® gegeben (Levine 2013) oder die Dosen vom Cyclophosphamid erhöht (Costello 2004). Durch Einsatz von CDE sollten mit mehrtägigen Infusionen potentielle Chemotherapie-Resistenzen überwunden werden (Spina 2005). Das gilt auch für das intensivere und in der Verabreichung aufwendigere EPOCH-Regime (Sparano 2010, Barta 2013). Die Raten kompletter Remissionen mit diesen Therapien lagen zwischen 50 und 75 %. Einen Beleg für einen Vorteil durch diese Modifikationen gibt es nicht. Im Gegenteil: in einer randomisierten Studie bei HIV-negativen PatientInnen mit DLBCL zeigte sich unter R-EPOCH gegenüber R-CHOP kein Vorteil in Bezug auf Remissionsraten und Überlebenszeiten (Bartlett 2019). Außerhalb von Studien sollten EPOCH oder CDE aus unserer Sicht deshalb nicht eingesetzt werden.

Welche ART wann?

Jeder (jeder!) Mensch mit HIV-Infektion und einem NHL benötigt eine ART. Durch ART haben sich Überlebenszeit, Ansprechraten und Verträglichkeit der Chemotherapie verbessert (Weiss 2006, Bower 2008, Barta 2013). Es sind sogar Einzelfälle bekannt, in denen es unter alleiniger ART zu einer Vollremission kam (Birenda 2015). Angesichts der neuen gut verträglichen Regime können *ART-naive* PatientInnen heute immer gleichzeitig mit ART und Chemotherapie beginnen. Ein gutes Regime wäre z.B. TAF+FTC plus Raltegravir, da Interaktionsrisiko und Nephrotoxizität gering sind. Bei Abacavir sollte ein HLA-Status vorliegen, da eine Abacavir-HSR (Krankheitsgefühl! Fieber!) Probleme bereiten kann. TAF ist TDF vorzuziehen. *Vorbehandelte* PatientInnen sollten ihre ART während der Chemotherapie beibehalten, allerdings mit Einschränkungen: Geboosterte Regime (PI/r, Elvitegravir/c) sollten wegen der Gefahr verstärkter Toxizitäten vermieden werden (Spano 2016, Focà 2018), für Vinblastin sind Fälle schwerer Neurotoxizität beschrieben (Cheung 2010). Raltegravir-haltige Regime wären, sofern möglich, eine gute Option (Ezzat 2013, Welz 2017). Vor jedem Start der Chemotherapie lohnt ein Web-basierter Interaktions-Check über www.hivdruginteractions.org.

Besondere Entitäten

Burkitt- oder Burkitt-like-Lymphome (BL): BL werden wegen ihrer besonders hohen Proliferationskinetik, Aggressivität und Neigung zum ZNS-Befall mit intensiven Protokollen behandelt unter Einschluss von hochdosiertem Methotrexat und Cytarabin. In Deutschland wird meist ein dosisadaptiertes Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) zur Behandlung von Burkitt-NHL/B-ALL (B-ALL-Protokoll) eingesetzt (Hoffmann 2006). Dieses besteht aus einer Vorphase mit Cyclophosphamid und Dexamethason, gefolgt von jeweils dreimaliger Gabe des Blocks A (MTX, Vincristin, Ifosfamid, Teniposid, Ara-C, intrathekale Gabe von MTX, Dexamethason und Ara-C) und des Blocks B (MTX, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin). Hierunter liegt das 4-Jahres-Überleben bei 72 % (Xicoy 2014), allerdings auf Kosten gesteigerter Toxizität (u.a. Mukositis und Myelotoxizität). Diese sehr intensive Chemotherapie ist nicht ambulant zu verabreichen. Eine mehrtägige stationäre Aufnahme mit engmaschiger Überwachung ist notwendig. Zentren ohne Erfahrung mit dem Protokoll sollten es bei Menschen mit HIV nicht anwenden.
Andere intensive Therapie-Regime wie z.B. CODOX/M-IVAC sind ähnlich effektiv, in Deutschland aber unüblich (Alwan 2015, Noy 2015, Vasseur 2020). Eine weniger intensive Therapie mit dosisadjustiertem EPOCH-R führte in einer Studie mit 113 BL-PatientInnen, von denen 25 % HIV-positiv waren, zu einer beeindruckenden Überlebensrate von 87 % nach ca. 6 Jahren (Roschewski 2020). Allerdings lag die Rate von Hochrisiko-Fällen mit Befall von Knochenmark oder ZNS niedriger als in den Studien mit dosisintensiven Regimen. Zudem zeigte das intensive CODOX/M-IVAC Regime in einer retrospektiven Studie mit 249 HIV-BL-PatientInnen gegenüber EPOCH einen signifikanten Überlebensvorteil (Alderuccio 2021). Insgesamt hat sich die Prognose des BL deutlich gebessert. In großen Kohortenstudien zeigten sich keine Unterschiede mehr in den Überlebensraten zwischen DLBCL und BL (Gopal 2013, Schommers 2015, Hentrich 2021).

Plasmoblastische Lymphome: sind wahrscheinlich den DLBCL zuzuordnen, weisen jedoch einen eigenen Immunphänotyp auf, der meist einer Postkeimzentrumszelle entspricht – Marker für das B-Zell-Antigen CD20 sind negativ, der Plasmazell-reaktive Antikörper VS38c und auch CD138 dagegen positiv (Castillo 2015). Die Mundhöhle gilt als Prädilektionsstelle, allerdings kommen auch extraorale Manifestationen

vor. Es besteht eine enge Assoziation mit EBV (Al Maki 2015, Castillo 2015). Plasmablastische Lymphome haben eine sehr hohe Proliferationsrate und wachsen hochaggressiv. Die Prognose bleibt im Vergleich zu anderen Lymphomen schlecht (Castillo 2012, Schommers 2013, Hentrich 2021). Wir konnten an 89 NHL zeigen, dass ein Postkeimzentrumsprofil, wie es sich bei den plasmoblastischen Lymphomen häufig findet, unabhängig mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Hoffmann 2005). Dies wurde inzwischen auch von anderen Gruppen gezeigt (Dunleavy 2010). Intensive Chemotherapien sind mit keinem klaren Benefit verbunden (Castillo 2012). Dagegen scheint die Gabe des beim multiplen Myelom zugelassenen Proteasom-Inhibitors Bortezomib in Kombination mit Chemotherapie sinnvoll zu sein (Bibas 2010, Fernandez-Alvarez 2016, Castillo 2019).

Primary-Effusion-Lymphome (PEL): Ebenfalls ein therapeutisches Problem ist diese relativ seltene Entität, die 1–3 % aller HIV-NHL ausmachen (Narkhede 2018, Hentrich 2021). Unterschieden werden eine solide und eine klassische Variante (Guillet 2016). Letztere ist histologisch oft schwer zu diagnostizieren, da eine sichtbare Tumormasse fehlt und die malignen Zellen nur in Körperhöhlen (Aszites, Pleura- oder Perikarderguss) zu finden sind. Histologisch bestehen Ähnlichkeiten mit immunoblastischen und anaplastischen Zellen mit einem Non-B-Non-T-Phänotyp. Jeder Pleura- oder Perikarderguss eines HIV-Infizierten, in dem sich maligne Zellen finden, ist verdächtig. Der Pathologie sollte der Verdacht unbedingt mitgeteilt werden. Charakteristisch ist eine 100 %ige Assoziation mit dem Humanen Herpesvirus-8 (HHV-8), das in den Zellen nachweisbar ist.
Das Ansprechen auf CHOP ist meist schlecht, die Prognose ungünstig (Guillet 2016, Aguilar 2020). Vollremissionen unter alleiniger ART wurden beschrieben (Boulanger 2001, Hocqueloux 2001), dienen aber nicht als Grundlage für eine Therapie. In der Deutschen Lymphom-Kohorte erreichten lediglich 2 von 13 Fällen (15 %) eine anhaltende Remission (Hentrich 2021). Eine Standardtherapie ist nicht definiert. Die Kombination von Bortezomib und Chemotherapie führte in einer kleinen Serie zu teils langanhaltenden Remissionen (Gupta 2016), anderen Fallberichten zufolge war Bortezomib jedoch ohne Vorteil (Boulanger 2018). Relativ gute Ergebnisse wurden mit Modifikationen des EPOCH-Regimes (d.h. mit/ohne Rituximab, Bevacizumab oder HD-Methotrexat) berichtet (Krebs-spezifisches Überleben nach 3 Jahren 47 %), ohne dass sich hieraus klare Schlussfolgerungen für die Praxis ziehen lassen (Lurain 2019).

Rezidivtherapie, Stammzelltransplantation

In unserer Kohorte lag die Rezidivrate zuletzt knapp über 10 % (Schommers 2018). Es sollte immer geprüft werden, ob eine Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) in Frage kommt. Bei der SCT kann die Chemotherapie durch eine vorherige Entnahme pluripotenter hämatopoetischer Stammzellen (eigene Zellen: autolog; fremde: allogen) in ihrer Intensität deutlich erhöht werden. Im Anschluss an die myeloablative Chemotherapie werden die Stammzellen wieder reinfundiert. Bisherige Studien zeigen, dass Immunrekonstitution und Langzeiterfolg sich nicht von denen bei HIV-negativen PatientInnen unterscheiden (Krishnan 2010, Zanet 2015, Alvarnas 2016). Allerdings ist die Transplantations-assoziierte Mortalität etwas höher (Hübel 2019).
Allogene SCT sind seltenen Ausnahmefällen vorbehalten (Gupta 2009, Ambinder 2019, Arslan 2019). Neben dem sog. graft-versus-lymphoma-Effekt könnte noch ein anderer Effekt genutzt werden: so wurde ein Fall eines HIV-Patienten mit akuter myeloischer Leukämie veröffentlicht, der Stammzellen eines HIV-negativen und für die Delta-32-Mutation homozygoten Spenders erhielt – wahrscheinlich die erste Heilung

(s.a. Kapitel *Heilung*) bei HIV (Hütter 2009). Allerdings gibt es einige wenige weitere Fälle, darunter mittlerweile auch eine Frau (siehe Kapitel *Heilung*).

Auch zur Therapie mit CAR-T-Zellen gibt es inzwischen einige Fallberichte bei HIV-Infizierten. Fälle mit Rezidiven eines DLBCL sollten in entsprechenden Zentren vorgestellt werden, eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse wird dann auf Einzelfallbasis geprüft (Abbasi 2020, Allred 2021).

Literatur

Abbasi A, Peeke S, Shah N, et al. Axicabtagene ciloleucel CD19 CAR-T cell therapy results in high rates of systemic and neurologic remissions in ten patients with refractory large B cell lymphoma including two with HIV and viral hepatitis. J Haematol Oncol 2020, 13:1-4.

Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evans AM, et al. HIV-associated Burkitt-lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative ananlysis. Blood Adv 2021, 5:2852-62.

Allred J, Bharucha K, Özütemiz C, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma: case report and management recommendations. Bone Marrow Transplant 2021, 56:569-82.

Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, Re A. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. Biol Blood Marrow Transplant 2015, 20:1877-84.

Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. Blood 2016, 128:1050-8.

Alwan F, He A, Montoto S, et al. Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. AIDS 2015, 29:903-10.

Aguilar C, Laberiano C, Beltran B, et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with primary effusion lymphoma. Leuk Lymphoma 2020, 61:2093-2102.

Ambinder RF, Wu J, Logan B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for HIV patients with hematologic malignancies: The BMT CTN-0903/AMC-080 Trial. Biol Blood Marrow Transplant 2019, 25:2160-6.

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. Clin Infect Dis 2009, 48:1138-51.

Arslan S, Litzow MR, Cummins NW, et al. Risks and Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies in Patients with HIV Infection. Biol Blood Marrow Transplant 2019, 25:e260-7.

Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. Blood 2013, 122:3251-62.

Barta SK, Joshi J, Mounier N, et al. Central nervous system involvement in AIDS-related lymphomas. Br J Haematol 2016, 173:857-66.

Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol 2019, 37:1790-9.

Bibas M, Grisetti S, Alba L, et al. Patient with HIV-associated plasmablastic lymphoma responding to bortezomib alone and in combination with dexamethasone, gemcitabine, oxaliplatin, cytarabine, and pegfilgrastim chemotherapy and lenalidomide alone. JCO 2010, 28:e704-8

Birendra KC, Afzal MZ, Wentland KA, et al. Spontaneous regression of refractory diffuse large B-Cell lymphoma with improvement in immune status with ART in a patient with HIV: A case report and literature review. Am J Case Rep 2015, 16:347-52.

Boulanger E, Meignin V, Oksenhendler E. Bortezomib (PS-341) in patients with human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma. Br J Haematol 2008, 141:559-61.

Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011, 20:1303-14.

Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. Blood 2009, 113:4834-40.

Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer 2012, 118:5270-7.

Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. Blood 2015, 125:2323-30.

Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F, et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. Br J Haematol 2019, 184:679-82.

Chao C, Xu L, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. AIDS 2010, 24:1765-70.

Cheung MC, Hicks LK, Leitch HA. Excessive neurotoxicity with ABVD when combined with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in the treatment of AIDS-related Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010, 10:E22-5.

Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. J Clin Oncol 2015, 33:

COHERE Study Group. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. Antivir Ther 2009, 14:1065-74.

Eberhard JM, Angin M, Passaes C, et al. Vulnerability to reservoir reseeding due to high immune activation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in individuals with HIV-1. Sci Transpl Med 2020, 12(542):eaay9355.

Ehren K, Hertenstein C, Kümmerle T, et al. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort. Infection 2014, 42:135-40.

Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, et al. Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2012, 53:2390-6.

Fernandez-Alvarez R, Gonzalez-Rodriquez AP, Rubio-Castro A, et al. Bortezomib plus CHOP for the treatment of HIV-associated plasmablastic lymphoma: clinical experience in three patients. Leuk Lymph 2016, 52:463-6.

Focà E, Cavaglià G, Rusconi S, et al. Survival in HIV-infected patients with lymphoma according to the choice of antiretroviral treatment: an observational multicentre study. HIV Med 2018, 19:523-31.

Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. Br J Cancer 2010, 103:416-22.

Gérard L, Meignin V, Galicier L, et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. AIDS 2009, 23:2301-8.

Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. AIDS 2014, 28:2313-8.

Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. J Natl Cancer Inst 2013, 105:1221-9.

Guillet S, Gérard L, Meignin V, et al. Classic and extracavitary primary effusion lymphoma in 51 HIV-infected patients from a single institution. Am J Hematol 2016, 91:233-7.

Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant 2009, 15:864-71.

Gupta A, Sen S, Marley E, et al. Management and outcomes of HIV-associated primary effusion lymphoma: a single center experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016, 16 (Suppl):S175-180.

Gupta RK, Peppa D, Hill AL, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5 32/ 32 allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation 30 months after analytic treatment interruption: a case report. Lancet HIV 2020, 7:e340-7.

Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM. Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. AIDS 2001, 15:280-2.

Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F, et al. Therapy of HIV-associated lymphoma- recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). Ann Hematol 2014, 93:931-21.

Hoffmann C, Gérard L, Wyen C, Oksenhendler E. No evidence for an early excess incidence of progressive multifocal leukencephalopathy in HIV-infected patients treated with rituximab. J AIDS 2012, 60:e121-2.

Hoffmann C, Tiemann M, Schrader C, et al. AIDS-related B-cell lymphoma (ARL): correlation of prognosis with differentiation profiles assessed by immunophenotyping. Blood 2005, 106:1762-9.

Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. AIDS 2003, 17:1521-9.

Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, et al. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. Leuk Lymphoma 2006, 47:1872-80.

Horner M-J, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Deaths attributable to cancer in the US human immunodeficiency virus population during 2001–2015. Clin Infect Dis 2021, 72:e224-31.

Hübel K, Re A, Boumendil A, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant 2019, 54:1625-31.

Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med 2009, 360:692-8.

Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. Blood 2005, 106:1538-43.

Kimani SM, Painschab MS, Horner MJ, et al. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. Lancet HIV 2020, 7:e641-e51.

Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, Tsai NC, Alvarnas J, Forman SJ. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). Biol Blood Marrow Transplant 2010, 16:1302-8.

Landgren O, Goedert J, Rabkin C, et al. Circulating serum free light chains as predictive markers of AIDS-related lymphoma. JCO 2010, 28:773-9..

Levine AM, Noy A, Lee JY, Tam W, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. J Clin Oncol 2013, 31:58-64.

Lurain K, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion lymphoma. Blood 2019, 133: 1753-61.

Miles SA, McGratten M. Persistent panhypogammaglobulinemia after CHOP-Rituximab for HIV-related lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:247-8.

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the Eurosida study. Lancet 2000, 356:291-296.

Morlat P, Roussillon C, Hénard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. AIDS 2014, 28:1181-91.

Narkhede M, Arora S, Ujjani C. Primary effusion lymphoma: current perspectives. Onco Targets Ther 2018, 11:3747–54.

Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. Blood 2015, 126:160-6.

Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. Blood 2019, 134:1385-94.

Olszewski AJ, Fallah J, Castillo JJ. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas in the antiretroviral therapy era: analysis of the National Cancer Data Base. Cancer 2016, 122:2689-97.

Poizot-Martin I, Lions C, Allavena C, et al. Spectrum and incidence trends of AIDS- and non–AIDS-defining cancers between 2010 and 2015 in the French Dat'AIDS Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021, 30:554–63.

Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2019, 394:2271-81.

Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. AIDS 2008, 22:301-6.

Ramaswami R, Chia G, Dalla Pria A, et al. Evolution of HIV-associated lymphoma over 3 decades. J Acquir Immune Defic Syndr 2016, 72:177-83.

Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. J Clin Oncol 2020, 38:2519-29.

Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol 2016, 34:3150-6.

Schommers P, Wyen C, Hentrich M, et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. AIDS 2013, 27:842-5.

Schommers P, Hentrich M, Hoffmann C, et al. Survival with AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, and plasmablastic lymphoma in the German HIV Lymphoma Cohort. Br J Haematol 2015, 168:806-10.

Schommers P, Gillor D, Hentrich M, et al. Incidence and risk factors for relapses in HIV-associated non-Hodgkin-lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. Haematologica 2018, 103:857-64.

Shepherd L, Ryom L, Law M, et al. Differences in virological and immunological risk factors for Non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2018, 110:598-607.

Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. Ann Intern Med 2015, 163:507-18.

Simonelli C, Tedeschi R, Gloghini A, et al. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antiblastic therapy and highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005, 40:1022-7.

Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. Ann Oncol 2016, 27:397-408.

Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2010, 115:3008-16.

Spina M, Jäger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. Blood 2005, 105:1891-7.

Tittle V, Rayment M, Keeling E, et al. Serum-free light chains in HIV-associated lymphoma: no correlation with histology or prognosis. AIDS 2015, 29:1201-4.

Vasseur L, Prevot S, Mounier N et al. Favorable outcome of HIV-associated Burkitt lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. Eur J Cancer 2020, 138:189-92.

Weiß R, Mitrou P, Arastéh K, et al. AIDS-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival – results of the German Multicenter Trial. Cancer 2006, 106:1560–8.

Welz T, Wyen C, Hensel M. Drug interactions in the treatment of malignancy in HIV-infected patients. Oncol Res Treat 2017, 40:120-7.

Wyen C, Jensen B, Hentrich M. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. AIDS 2012, 26:457-64.

Xicoy B, Ribera JM, Möller M, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in HIV-infected patients with Burkitt's lymphoma/leukemia: Parallel study of 81 patients. Leuk Lymphoma 2014, 55:2341-8.

Zanet E, Taborelli M, Rupolo M, et al. Postautologous stem cell transplantation long-term outcomes in 26 HIV-positive patients affected by relapsed/refractory lymphoma. AIDS 2015, 29:2303-8.

Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. Lancet 1982, 2:631-3.

Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. J Infect Dis 2009, 200:79-87.

Primäre ZNS-Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind eine späte Komplikation der HIV-Infektion. Sie traten früher bei bis zu 10 % der AIDS-PatientInnen auf, sind heute jedoch sehr selten geworden (Polesel 2008). In fast 100 % der Fälle sind sie EBV-assoziiert und histologisch meist diffus-großzellige Non-Hodgkin-Lymphome. Früher hatte das PZNSL unter den AIDS-definierenden Erkrankungen die schlechteste Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von unter drei Monaten. Durch ART sind Überlebenszeiten von mehreren Jahren und sogar Heilungen möglich geworden (Hoffmann 2001, Gupta 2017, Moulignier 2017, Lurain 2020).

Klinik

Je nach Lokalisation und Größe treten neurologische Störungen auf. Epileptische Anfälle können die Erstmanifestation sein. Persönlichkeitsveränderungen, Vigilanzstörungen, Kopfschmerzen und fokale Defizite wie Paresen sind ebenfalls häufig. Fieber fehlt dagegen meistens. Da meist ein schwerer Immundefekt vorliegt, können konstitutionelle Symptome den Blick auf das eigentliche Problem versperren.

Diagnostik

Ein zerebrales CT oder (besser) MRT sollte zügig gemacht werden. Die meist singulären Herde nehmen Kontrastmittel auf, zeigen ein geringes bis mäßiges Ödem und sind oft nur wenig raumfordernd. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die zerebrale Toxoplasmose (TE). Ein solitärer Herd mit wenig Ödem spricht eher für ein PZNSL. Allerdings kommen oft auch 2–4 Läsionen vor, die meist relativ groß sind (über 2 cm im Durchmesser). Mehr als vier Läsionen sind selten.
Neben einer aktuellen Toxoplasmose-Serologie, die, sofern sie negativ ist, eine TE eher unwahrscheinlich macht, sollte auch eine aktuelle CD4-Zellzahl vorliegen. Je besser der Immunstatus, desto unwahrscheinlicher ein PZNSL. In unserer eigenen Kohorte hatten weniger als 20 % zum Zeitpunkt der Diagnose mehr als 50 CD4-Zellen/µl. Oberhalb von 100 CD4-Zellen/µl wird allerdings auch eine TE unwahrscheinlich. Neben der körperlichen Untersuchung sollte mittels CTs von Hals, Thorax und Abdomen geklärt werden, ob es sich um einen sekundären ZNS-Befall eines systemischen Lymphoms handelt. Dazu sollte immer auch eine Funduskopie zum Ausschluss einer okulären Beteiligung (bis zu 20 %) gehören.
Neben der TE kommen differentialdiagnostisch u. a. Abszesse, Glioblastome und zerebrale Metastasen solider Tumoren in Betracht. Bei fehlendem Hirndruck ist eine Liquorpunktion sinnvoll, um maligne Zellen nachzuweisen. Eine positive EBV-PCR im Liquor erhärtet den Verdacht, allerdings ist EBV häufig auch ohne PZNSL nachweisbar und keinesfalls beweisend (Corcoran 2008). So ist in einem solchen Fall auch an eine zerebrale lymphomatoide Granulomatose zu denken, die MRT-morphologisch ein vielschichtiges Bild bietet (Wyen 2006, Patsalides 2006).
In den meisten Fällen ist zunächst eine probatorische Toxoplasmose-Therapie gerechtfertigt, möglichst ohne Steroide. Schlägt diese fehl, spricht dies für ein PZNSL. In solchen Fällen kann auf eine stereotaktische Hirnbiopsie zur Sicherung der Diagnose nicht verzichtet werden. Diese ist allerdings nur sinnvoll, wenn nicht zuvor Steroide gegeben wurden – bereits geringe Steroiddosen machen eine histopathologische Diagnose meist unmöglich.

Therapie

Die bei HIV-negativen Personen erzielten Fortschritte durch Hochdosis-Methotrexat-basierte (HD-MTX) Chemotherapien und Rituximab haben auch die Therapie von HIV-PatientInnen mit PZNSL verändert (Gupta 2017, Moulignier 2017, Lurain 2020). Die alleinige Schädelbestrahlung sollte nicht mehr zum Einsatz kommen, um neurologische Spätschäden zu vermeiden. Entscheidend ist – unabhängig von der spezifischen Therapie – eine möglichst maximale Immunrekonstitution mit ART. Unter ART in Kombination mit Chemotherapie sind dauerhafte Remissionen und Heilungen realistisch geworden, es gibt sogar Fallberichte zu alleiniger ART (McGowan 1998, Aboufila 2007, Travi 2012).

In unserer eigenen Kohorte (n=29) erreichten drei von vier Personen mit einem CD4-Zellanstieg eine komplette Remission (Hoffmann 2001). Mehrere Betroffene leben über zehn Jahre rezidivfrei. Diese positive Entwicklung wurde in zahlreichen Studien bestätigt. In zwei neueren Arbeiten war das mediane Überleben entweder noch gar nicht erreicht (Gupta 2017) oder die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 48 % (Moulignier 2017). Wie bei den für HIV-negative PatientInnen etablierten Konzepten sollten HD-MTX basierte Kombinationschemotherapien mit Rituximab kombiniert werden (Ferreri 2016, Schmitt 2019, Lurain 2020). In Einzelfällen kann auch eine konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erwogen werden (O'Neill 2015).

Bei deutlichen Hirndruckzeichen ist die rasche Gabe von Steroiden (Dexamethason 3 x 8 mg/Tag, dann rasch ausschleichen) nicht zu umgehen. Sie sollte vor histologischer Sicherung der Diagnose aber streng indiziert werden.

Literatur

Aboulafia DM, Puswella AL. Highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. AIDS Patient Care STDS 2007, 21:900-7.

Corcoran C, Rebe K, van der Plas H, Myer L, Hardie DR. The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. J Clin Virol 2008, 42:433-6.

Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol 2016, 3:e217-27.

Gupta NK, Nolan A, Omuro A, et al. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Neuro Oncol 2017, 19:99-108.

Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. AIDS 2001, 15:2119-2127.

Lurain K, U R, Uldrick TS, Ramaswami R, et al. Treatment of HIV-associated primary CNS lymphoma with antiretroviral therapy, rituximab, and high-dose methotrexate. Blood 2020, 136:2229-32.

McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. AIDS 1998, 952-954.

Moulignier A, Lamirel C, Picard H, et al. Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. Neurology 2017, 89:796-804.

O'Neill A, Mikesch K, Fritsch K, et al. Outcomes for HIV-positive patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy and auto-SCT. Bone Marrow Transplant 2015, 50: 999-1000.

Patsalides AD, Atac G, Hedge U, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. Radiology 2005, 237:265-73.

Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. AIDS 2008, 22:301-6.

Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol 2019, 37:548-57.

Travi G, Ferreri AJ, Cinque P, et al. Long-Term Remission of HIV-Associated Primary CNS Lymphoma Achieved With Highly Active Antiretroviral Therapy Alone. J Clin Oncol 2012, 30:e119-21.

Wyen C, Stenzel W, Hoffmann C, et al. Fatal cerebral lymphomatoid granulomatosis in an HIV-1-infected patient. J Infect. 2007, 54:e175-8.

Hodgkin-Lymphom (HL)

Die Inzidenz des HL ist im Gegensatz zu NHL unter ART nicht zurückgegangen und bei HIV-Infektion um etwa den Faktor 5–15 erhöht (Hernanedz-Ramires 2019, Kimani 2020, Poizot-Martin 2021). Hauptrisikofaktor ist eine moderat verminderte CD4-Zellzahl. (Sheperd 2018, Kimani 2020). In der D:A:D Studie lag die Hazard Ratio 6,36 bei CD4-Zellen von 100–199/µl im Vergleich zu >500/µl (Sheperd 2018). Die Viruslast spielt hingegen keine Rolle. Es gibt Hinweise, dass die Inzidenz mit zunehmender ART-Dauer wieder abnimmt (Kowalkowski 2014). Dafür spricht auch die in einigen Kohortenstudien zuletzt rückläufige Inzidenz (Robbins 2014, Silverberg 2015, Shepard 2018). Die weitaus meisten Menschen mit HIV-HL sind antiretroviral behandelt. Bei Virussuppression und guten CD4-Zellen sind HIV-HL genauso häufig wie NHL (Hoffmann 2015). EBV kann in >90 % nachgewiesen werden. Da HL vor allem aus reaktiven Entzündungszellen bestehen (darunter viele T-Lymphozyten – der Anteil maligner Zellen liegt nur bei etwa 1 %), wurde postuliert, dass erst durch die ART-induzierte Immunrekonstitution ein „Hodgkin-freundliches" Microenvironment geschaffen wird (Gloghini 2007). Vor dem Auftreten eines HL fallen die im Blut gemessenen CD4-Zellen ab (Bohlius 2011, Hoffmann 2016).
Typisch für das HIV-HL sind ein bei Diagnose fortgeschrittenes Stadium und ein häufiger extranodaler Befall, während ein mediastinaler Befall deutlich seltener vorkommt als ohne HIV. Analog zu NHL hat sich die Prognose durch ART dramatisch verbessert. Bei ausreichender Virussuppression gibt es im Vergleich zu HIV-negativen Menschen keine Überlebensunterschiede mehr (Montoto 2013, Besson 2015, Olszewski 2016, Sorigué 2017).

Klinik/Diagnostik

Eine B-Symptomatik liegt in der Mehrzahl vor. Fortgeschrittene Stadien sind fast die Regel. Die Lymphome sind meist derb, schlecht verschieblich und indolent.
Das Staging entspricht dem beim Non-Hodgkin-Lymphom (siehe dort), allerdings unter Einbezug eines ^{18}F-FDG PET-CT (PET), wodurch beim HL auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden kann. Ein hohes metabolisches Tumorvolumen im initialen PET ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden (Louarn 2022). Wenn immer möglich sollte ein Lymphknoten entfernt werden – eine alleinige Punktion ist weniger zuverlässig. Lieber einmal eine richtige Diagnostik, als mit halbherzigen Untersuchungen unnötig Zeit verlieren! Eine Exstirpation ist meist ambulant möglich. Wie bei den NHL sollte das Material möglichst an Referenzpathologien geschickt werden. Wegen des Einsatzes von Bleomycin sollte vor der ersten Chemotherapie immer die Lungenfunktion untersucht werden.

Therapie

Wie bei HIV-negativen HL sollte sich die Therapie an Ann-Arbor-Stadium und nach möglichen Risikofaktoren (extranodaler Befall, mehr als drei Lymphknotenareale, großer Mediastinaltumor oder hohe BSG) richten. Die Therapie ist immer kurativ, das Erreichen einer kompletten Remission entscheidend. Es wird nach limitierten (I–II ohne Risikofaktoren), intermediären (I-II mit Risikofaktoren) und fortgeschrittenen Stadien (III-IV) unterschieden. In limitierten und intermediären Stadien ist das ABVD-Schema (vier Doppelzyklen) mit anschließender Bestrahlung zu empfehlen, siehe Tabelle 4. Das Ansprechen ist exzellent, in einer Deutschland-weiten, prospektiven Studie lagen die Raten kompletter Remissionen bei 96–100 % (Hentrich 2012). Die Gabe ist ambulant möglich.

Tabelle 4: ABVD-Schema (4 Doppel-Zyklen, Wiederholung an Tag 29)*

Adriamycin (= Doxorubicin)	Doxo-Cell®, Adriblastin®	25 mg/m² i.v. Tag 1 + 15
Bleomycin	Bleomycin Hexal®, Bleo-Cell®	10 mg/m² i.v. Tag 1 + 15
Vinblastin	Velbe®, Vinblastin Hexal®	6 mg/m² i.v. Tag 1 + 15
Dacarbazin (DTIC)	Detimedac®	375 mg/m² i.v. Tag 1 + 15

* Wegen der starken Emetogenität von Dacarbazin sollten immer Antiemitika-Kombinationen unter Einschluss von 5HT3-Rezeptorblockern (z.B. Granisetron oder Ondansetron), NK1-Inhibitoren und Dexamethason eingesetzt werden.

Bei HIV-negativen PatientInnen in fortgeschrittenen Stadien hat sich das eskalierte BEACOPP-Regime der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe in Bezug auf Ansprechraten und Langzeitüberleben gegenüber ABVD als effektiver erwiesen. Allerdings ist es toxischer als ABVD, und es gibt bei HIV-Infektion keine Erfahrungen. In der deutschen prospektiven HL-Studie gab es mit dem geringer dosierten BEACOPP-Basis-Regime hohe Ansprech- und Überlebensraten, aber auch Therapie-assoziierte Todesfälle (Hentrich 2012+2021). Eine gute Überwachung ist wichtig und es sollte Erfahrung mit BEACOPP bestehen. Leider werden Menschen mit HIV immer noch von den meisten klinischen Therapiestudien ausgeschlossen, ein Umstand, der in der heutigen Zeit nicht mehr begründbar ist (Hentrich 2012, Kaplan 2012, Montoto 2013). Für das CD30-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab-Vedotin in Kombination mit AVD gibt es erste Ergebnisse einer kleinen Phase-I-Studie (Rubinstein 2018), die Phase 2 ist noch nicht abgeschlossen. Konsequenzen für die klinische Praxis ergeben sich daraus noch nicht. Gleiches gilt für ein PET-adaptiertes Vorgehen (Danilov 2017). Die Standardtherapie des HL-Rezidivs ist ähnlich wie bei NHL eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Bei späteren Rezidiven sollten Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab zum Einsatz kommen, die in Fallberichten zu eindrucksvollen Remissionen geführt haben (Sandoval-Hus 2017, Chang 2018, Serrao 2019).
Bei der Wahl der ART gilt das gleiche wie bei NHL (siehe dort) – vor allem die Kombination aus Booster und Vinblastin ist aus Toxizitätsgründen zu vermeiden.

Literatur

Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. High risk features contrast with favorable outcomes in HIV-associated Hodgkin lymphoma in the modern cART era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. Clin Infect Dis 2015, 61:1469-75.

Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. Blood 2011 117:6100-8.

Chang E, Sabichi AL, Kramer JR, et al. Nivolumab Treatment for Cancers in the HIV-infected population. J Immunother 2018, 41:379-83.

Chang E, Rivero G, Patel NR, et al. HIV-related refractory Hodgkin lymphoma: a case report of complete response to nivolumab. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018, 18:e143-6.

Danilov AV, Li H, Press OW, et al. Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 Phase 2 trial. Leuk Lymphoma 2017, 58:461-5.

Gloghini A, Carbone A. Why would the incidence of HIV-associated Hodgkin lymphoma increase in the setting of improved immunity? Int J Cancer 2007, 120:2753-4.

Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2012, 30:4117-23.

Hentrich M, Müller M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: long-term results of a prospective multi-institutional study. Oncol Res Treat 2021, 44(Suppl. 2):V634

Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. Br J Haematol 2004, 125:455-62.

Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D, et al. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. HIV Med 2015, 16:261-4.

Hoffmann C, Schommers P, Wolf E, et al. CD4+ and CD8+ T-cell kinetics in aviremic HIV-infected patients developing Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma. AIDS 2016, 30:753-60.

Kaplan LD. Management of HIV-associated Hodgkin Lymphoma: How Far We Have Come. JCO 2012, 30:4056-8.

Kowalkowski MA, Mims MA, Day RS, et al. Longer duration of combination antiretroviral therapy reduces the risk of Hodgkin lymphoma: A cohort study of HIV-infected male veterans. Cancer Epidemiol 2014, 38:386-92.

Louarn N, Galicier L, Bertinchamp R, et al. First extensive analysis of 18F-labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in a large cohort of patients with HIV-associated Hodgkin lymphoma: baseline total metabolic tumor volume affects prognosis. J Clin Oncol 2022, 40:1346-55.

Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol 2012, 30:4111-6.

Olszewski AJ, Castillo JJ. Outcomes of HIV-associated Hodgkin lymphoma in the era of antiretroviral therapy. AIDS 2016, 30:787-96.

Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. AIDS 2014, 28:881-90.

Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, et al. Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma. AIDS 2018, 32:605-611.

Sandoval-Sus JD, Mogollon-Duffo F, Patel A, et al. Nivolumab as salvage treatment in a patient with HIV-related relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and liver failure with encephalopathy. J Immunother Cancer 2017, 5:49.

Serrao A, Canichella M, De Luca ML, et al. Nivolumab as a safe and effective treatment in an HIV patient with refractory Hodgkin lymphoma. Ann Hematol 2019, 98:1505-6.

Shepherd L, Ryom L, Law M, et al. Differences in virological and immunological risk factors for Non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst 2018, 110:598-607.

Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. Cumulative incidence of cancer among persons with HIV in North America: a cohort study. Ann Intern Med 2015, 163:507-18.

Sorigué M, Garcia O, Tapia G, et al. HIV-infection has no prognostic impact on advanced stage Hodgkin lymphoma. AIDS 2017, 31:1445-9.

Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)

Der multizentrische Morbus Castleman (MCD) ist eine seltene, wenngleich höchst problematische Erkrankung für die Betroffenen – nicht nur wegen der (bei HIV-Infektion) eher ungünstigen Prognose, sondern auch, weil oft weder KlinikerInnen noch PathologInnen diese Entität wirklich kennen. Die meist in Schüben schwer Kranken durchleben nicht selten lange diagnostische Irrwege.

Im Vergleich zu der benignen, lokalisierten Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, die von dem US-Pathologen Benjamin Castleman 1956 erstmals beschrieben wurde, ist der HIV-assoziierte MCD, obgleich weder Lymphom noch AIDS-definierend, eine lymphoproliferative Erkrankung mit malignem Charakter. Er ist daher von dem klassischen, eher gutartigen, unizentrischen Morbus Castleman, wie er bei HIV-negativen Personen vorkommt, zu unterscheiden (Talat 2011). Im Gegensatz zu diesem ist der HIV-MCD lebensbedrohlich. In der „prä-HAART-Ära" lag die mediane Überlebenszeit mit HIV-MCD bei nur 14 Monaten (Oksenhendler 1996), in der frühen „HAART-Ära" betrug die Mortalität immerhin noch 29 % (Mylona 2008). Mittlerweile hat sich die Prognose insbesondere durch Rituximab verbessert (Bower 2011, Hoffmann 2011, Gérard 2012, Oksenhendler 2018).

Die Pathogenese des MCD ist nur zum Teil verstanden. Entscheidend ist eine aktive Koinfektion mit dem Humanen Herpes-Virus 8 (HHV-8). Fast alle sind mit HHV-8 infiziert – es überrascht daher nicht, dass etwa die Hälfte der Betroffenen zusätzlich an einem Kaposi-Sarkom leidet, das oft in betroffenen Lymphknoten gleichzeitig vorliegt (Naresh 2008). Die HHV-8-Viruslast ist beim MCD dabei wohl noch höher als beim KS (Sayer 2011, Haq 2015). HHV-8 ist in der Lage, die Produktion eines viralen Interleukins zu induzieren, das dem humanen Interleukin-6 sehr ähnlich ist bzw. ähnliche Effekte induziert („vIL-6"). IL-6 und IL-10 sind in enger Assoziation zur HHV-8-Viruslast erhöht (Oksenhendler 2000).

Virales IL-6 unterscheidet sich von humanem IL-6 auch dadurch, dass es nur an einen der beiden IL-6-Rezeptor-Subunits binden muss, um seine Wirkung zu entfalten (Moore 1996, Li 2001, Suthaus 2010). Es hat deshalb ein deutlich breiteres Spektrum an Zielzellen und kann so wahrscheinlich die für den HIV-MCD so typischen, klinisch eindrucksvollen „Zytokin-Stürme" verursachen. Allerdings gibt es sehr dis-

tinkte Zytokinprofile, mal mit erhöhtem viralem, mal mit erhöhtem humanen IL-6 (Polizzotto 2013). Infiziert werden vor allem Plasmablasten, die in der Mantelzone der Lymphfollikel lokalisiert sind. HHV-8 wird von FDC präsentiert (El-Daly 2010). Interessanterweise scheint es aber sowohl MCD-Fälle ohne HHV-8 (und ohne HIV) zu geben (Seo 2009), als auch Fälle eines IL-6-assoziierten inflammatorischen Syndroms, bei dem die pathologischen Merkmale eines MCD fehlen (Uldrick 2010). In diesen Fällen bleibt es letztlich unklar, was letztlich zur Manifestation führt.
Auch warum letztlich nur sehr wenige Menschen mit einer HIV/HHV-8-Koinfektion an einem MCD manifest erkranken, ist unklar. Über einen Immundefekt ist dies nicht zu erklären. Das Ausmaß der CD4-Zelldepletion scheint nur eine untergeordnete Rolle zu spielen; der HIV-MCD kann auch bei noch normalem Immunstatus und niedriger HI-Viruslast auftreten (Powles 2009). In einer eigenen Kohorte von 52 Fällen war die Mehrheit zum Zeitpunkt der HIV-MCD-Diagnose antiretroviral behandelt, bei den meisten lag die Viruslast unter der Nachweisgrenze (Hoffmann 2011). Auch eine schlechte HHV-8-spezifische CD8-Antwort liegt beim MCD nicht vor – im Gegensatz zum Kaposi-Sarkom (Guihot 2008). Es gibt zudem Anzeichen dafür, dass der HIV-MCD eher zunimmt (Powles 2009).
Eine „Entartung" zu malignen Lymphomen ist häufig. Von 60 PatientInnen mit HIV-MCD entwickelten 14 nach einer medianen Beobachtungszeit von 20 Monaten ein malignes Lymphom (Oksenhendler 2002). Das Risiko scheint nach Rituximab-haltige Therapien deutlich niedriger zu sein (Hoffmann 2011, Gérard 2012, Pria 2018). Typischerweise werden HHV-8-assoziierte, sonst eher seltene Lymphom-Subtypen beobachtet, darunter zum Beispiel plasmablastische Lymphome oder sogenannte Primary Effusion-Lymphome.

Klinik

Im Vordergrund stehen die oft eindrucksvollen Lymphknotenschwellungen, die palpatorisch weich (wie bei Tbc) bis steinhart (wie bei Lymphom) sein können. Hinzu kommt die fast immer vorhandene erhebliche B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme. Fast alle Betroffenen berichten über Schwäche und ein erhebliches Krankheitsgefühl. Die Milz ist immer massiv vergrößert. Eine Hepatomegalie (70 %), respiratorische Symptome (65 %), Ödemneigung bei Hypalbuminämie (55 %) sind ebenfalls oft zu finden.
Das Ausmaß der Symptome ist sehr variabel und fluktuiert mitunter erstaunlich. Typischerweise verläuft die Erkrankung in Schüben, die einige Tage bis Wochen anhalten und in denen die Kranken oft hoch fiebern und schwerkrank sind. Die Schübe werden von längeren, mitunter mehrmonatigen Perioden unterbrochen, in denen es den Betroffenen wieder relativ gut geht. Ohne jede Maßnahme können sich dabei die Lymphknoten vorübergehend zurückbilden. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt die Frequenz der Schübe zu. Rezidive nach Rituximab sind häufig, die Klinik unterscheidet sich nicht von den Erstmanifestationen (Pria 2018).

Diagnostik

Die Diagnose wird histologisch aus einem exstirpierten Lymphknoten gestellt – vorausgesetzt, dass der Pathologe weiß, wie ein HIV-assoziierter multizentrischer Morbus Castleman aussieht. Die Keimzentren der Lymphknoten erscheinen zwiebelschalenartig geschichtet und sind von Gefäßen durchzogen. Man unterscheidet einen hyalin-vaskulären und einen plasmazellreichen Typ des Morbus Castleman. Kliniker sollten explizit auf den Verdacht eines MCD hinweisen. Oft liegt in den Lymphknoten gleichzeitig ein KS vor (Naresh 2008). Möglicherweise werden einige Fälle nie korrekt diagnostiziert.

Sonografisch zeigt sich fast immer eine Hepatosplenomegalie. Im Labor fallen ein erhöhtes CRP, eine Hypergammaglobulinämie sowie die Hypalbuminämie ins Auge. Oft besteht eine deutliche Anämie, oft im Rahmen einer Panzytopenie oder eines hämophagozytären Syndroms (Stebbing 2009). Bei einem schubweisen Verlauf mit B-Symptomatik, Splenomegalie, hohem CRP und fluktuierenden Lymphknotenschwellungen darf man sich mit der pathologischen Diagnose einer HIV-assoziierten Lymphadenopathie niemals zufriedengeben. HIV alleine macht niemals so krank wie ein MCD! Ein PET-CT kann hilfreich sein (Polizzotto 2015), ist aber keine Routine. Nach unserer Erfahrung eignet sich vor allem das Akutphase-Protein CRP als diagnostischer Verlaufsparameter, um neben der Klinik den Erfolg zu überwachen. Während eines Schubs sind Werte von oft weit mehr als 100 mg/l die Regel, zwischen den Schüben bestehen oft sogar Normalwerte. Mitunter geht die CRP-Erhöhung den klinischen Beschwerden etwas voraus. Das CRP sollte bei MCD deshalb bei jeder Blutentnahme mitbestimmt werden. Auch die HHV-8-Viruslast ist ein Verlaufsparameter (Marcelin 2007, Stebbing 2011, Sayer 2011), der allerdings nicht von vielen Laboren verlässlich durchgeführt wird.

Therapie

Bei einem HIV-MCD muss zügig etwas getan werden: der Verlauf kann fulminant sein. Allerdings fehlen bislang randomisierte Studien, ausreichende diagnostische Kriterien und auch allgemeine, detaillierte Therapieempfehlungen, wie sie beim HIV-negativen idiopathischen MCD inzwischen vorliegen (Fajgenbaum 2017, van Rhee 2018). Wünschenswert ist die Aufnahme in ein internationales Register (Kontakt über den Autor).

Angesichts eigener Erfahrungen und der aktuellen Datenlage ist aus unserer Sicht der monoklonale Antikörper Rituximab Mittel der Wahl (siehe unten). Einige ExpertInnen favorisieren bei aggressiven Verläufen auch die Kombination aus Rituximab und Chemotherapie (Bower 2010). Eine ART sollte möglichst auch gegeben werden, obgleich sie leider nicht immer hilft (Aaron 2002, Sprinz 2004, Alzahrani 2014). Es sind sogar Fälle beschrieben worden, in denen ART die inflammatorische Komponente des MCD sogar verstärkte (Zietz 1999).

Rituximab: dieser Antikörper gegen CD20-exprimierende Zellen, der auch bei B-Zell-Lymphomen eingesetzt wird (siehe oben), eliminiert wahrscheinlich einen Großteil der B-Zellen, die von HHV-8 vorwiegend in der Mantelzone des Lymphknotens infiziert werden. Mehrere Studien kamen zu sehr ermutigenden Resultaten. In einer französischen Studie erreichten 16/24 PatientInnen durch vier Kurse Rituximab eine komplette Remission nach einem Jahr (Gérard 2006). Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 92 %, das krankheitsfreie Überleben bei 74 %. In einer englischen Studie erreichten 20/21 eine klinische Remission, 14/21 eine radiologische Response (Bower 2007). Das Gesamtüberleben lag in dieser Studie nach zwei Jahren sogar bei 95 %, das krankheitsfreie Überleben bei 79 %. CRP, Immunglobuline und HHV-8-Viruslast sanken jeweils unter Rituximab. Dies galt auch für Zytokine wie IL-5, IL-6 und IL-10 (Bower 2009). Auch in einer eigenen retrospektiven Kohorte war das Überleben mit Rituximab gegenüber konventionellen Therapien deutlich verbessert (Hoffmann 2011). Überdies sind Lymphome bei MCD unter Rituximab deutlich seltener zu beobachten (Bower 2011, Gérard 2012, Pria 2017).

Gegeben wird eine Dosis von 375 mg pro m^2 Körperoberfläche, einmal wöchentlich über jeweils 4 Wochen. Auf eine gute Hydratation ist zu achten. Die Krankenkasse sollte vorher kontaktiert werden, da Rituximab für den MCD nicht zugelassen ist. Rituximab wird gut vertragen, ein Tumorlysesyndrom wurde bislang nicht beobachtet. Hauptkomplikation scheint eine Reaktivierung eines Kaposi-Sarkoms zu sein,

die wohl in bis zu einem Drittel der Fälle auftritt (Bower 2007) und schwer zu behandeln ist. Möglicherweise kann man bei KS/MCD-Koinzidenz Rituximab mit liposomalem Doxorubicin kombinieren (Uldrick 2014). Auch auf infektiöse Komplikationen sollte insbesondere bei Immundefekt geachtet werden. Sogar bei Rezidiven, die nicht selten sind, ist die erneute Gabe gut möglich und sehr effektiv (Powles 2007, Pria 2018).

Bei einigen scheint Rituximab jedoch ineffektiv zu sein (Neuville 2005, Buchler 2008). Daher sollen im Folgenden noch andere Ansätze kurz angesprochen werden, für die zumindest Fallberichte oder kleinere Fallserien existieren.

Valganciclovir: Senkte in einer doppelblind randomisierten Studie die HHV-8-Replikation deutlich und drängt sich daher für die MCD-Behandlung geradezu auf (Casper 2008). In einer Fallserie zum HIV-MCD erreichten 12/14 PatientInnen eine „klinische Besserung", auch CRP, IL-6 und HHV-8-Viruslast sanken (Uldrick 2011). Unsere eigenen Beobachtungen konnten das bislang nur teilweise bestätigen (Hoffmann 2011). Möglicherweise hat Valganciclovir eine Rolle als Erhaltungstherapie (Bower 2010). Im Gegensatz zu Valganciclovir scheinen Foscarnet oder Cidofovir keinen Benefit zu haben (Coty 2003, Senanayake 2003, Berezne 2004).

Chemotherapien: gut verträgliche Substanzen wie Vincristin (2 mg i.v. als Bolus in 14-tägigen Abständen), Vinblastin oder orales Etoposid (täglich 50 mg) haben sich einigen Berichten zufolge und auch nach unserer Erfahrung als wirksam erwiesen (Scott 2001, Kotb 2006). Auch eine CHOP-Chemotherapie kann durchaus helfen, scheint aber die Überlebenszeit nicht signifikant zu verlängern.

Splenektomie: kann in schweren Fällen sinnvoll sein. Spekuliert wird über eine Drosselung der IL-6-Produktion – ein großes HHV-8-Reservoir wird entfernt. Bei 40 PatientInnen lag das mediane Überleben mit Splenektomie bei 28 versus 12 Monaten (Oksenhendler 2002). Einer US-Arbeitsgruppe zufolge besserte sich die Symptomatik in 10/10 Fällen (Coty 2003).

IL-6-Rezeptorblocker: Aus Japan gibt es Daten von einigen Dutzend HIV-negativen Personen, die erfolgreich mit IL-6-Rezeptor-Antikörpern wie z.B. Tocilizumab behandelt wurden (Nishimoto 2005, Matsuyama 2007). Tocilizumab wurde 2009 unter dem Handelsnamen RoActemra® für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen. In zwei Fällen von HIV-MCD zeigten sich rasche, allerdings kurzfristige klinische Besserungen (Nagao 2014). Für Siltuximab, einem neuen IL-6-Antikörper, gibt es eine randomisierte Studie bei immerhin 53 negativen Personen, die immerhin bei 34 % dauerhafte Remissionen erbrachte (van Rhee 2014). Beim HHV-8-MCD ist Siltuximab bislang nicht systematisch getestet worden, weil es wahrscheinlich nicht an das virale IL-6 bindet. Allerdings gibt es Hinweise, dass es trotzdem wirksam sein könnte (Polizzotto 2013).

Thalidomid: soll die Zytokin-Dysregulation bzw. die inflammatorische Komponente unterdrücken. Es gibt Fallbeispiele (Lee 2003, Jung 2004), teilweise auch mit Rituximab kombiniert (Stary 2008). Wir haben bei zwei Patienten keine guten Erfahrungen gemacht, es kam zu Komplikationen, darunter eine Lungenembolie.

Andere Immuntherapien: Für Interferon gibt es positive wie negative Fallbeispiele (Coty 2003, Nord 2003). Steroide haben keinen Effekt.

Literatur

Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive castleman disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:880-2.

Alzahrani M, Hull MC, Sherlock C, Griswold D, Leger CS, Leitch HA. Human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease refractory to antiretroviral therapy: clinical features, treatment and outcome. Leuk Lymphoma 2014 Aug 20:1-6.

Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2004, 103:4368-9.

Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. J Clin Oncol 2011, 29:2481-6.

Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. Ann Int Med 2007;147:836-9.

Bower M, Veraitch O, Szydlo R, et al. Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2009, 113:4521-4.

Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2010, 116:4415-21.

Buchler T, Dubash S, Lee V, et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. AIDS 2008, 22:1685-7.

Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Infect Dis 2008, 198:23-30.

Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. Cancer 1956, 9: 822-830.

Coty PC, Astrow A, Gallinson D, et al. A single institution's experience treating castlemans disease in HIV positive patients. Abstract 2485, 39th ASCO 2003, Chicago, IL/USA

El-Daly H, Bower M, Naresh KN. Follicular dendritic cells in multicentric Castleman disease present human herpes virus type 8 (HHV8)-latent nuclear antigen 1 (LANA1) in a proportion of cases and is associated with an enhanced T-cell response. Eur J Haematol 2010, 84:133-6.

Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2017, 129:1646-1657.

Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Rituximab in Patients with HIV-associated Multicentric Castleman Disease (HIV-MCD). Castlema B-ANRS 117 Trial. Abstract 814, 13th CROI 2006, Denver.

Gérard L, Michot JM, Burcheri S, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2012, 119:2228-33.

Guihot A, Oksenhendler E, Galicier L, et al. Multicentric Castleman disease is associated with polyfunctional effector memory HHV-8–specific CD8+ T cells. Blood 2008; 111: 1387 – 1395.

Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. HIV Med 2016, 17:56-61.

Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2011, 118:3499-503.

Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. Am J Hematol 2004, 75:176-7.

Kotb R, Vincent I, Dulioust A, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. Eur J Haematol 2006, 76:269-71.

Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. A Phase I, Open-Label Study of Siltuximab, an Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman Disease. Clin Cancer Res 2013, 19:3659-3670.

Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. Am J Hematol 2003; 73: 48-53.

Li H, Wang H, Nicholas J. Detection of direct binding of human herpesvirus 8-encoded interleukin-6 (vIL-6) to both gp130 and IL-6 receptor (IL-6R) and identification of amino acid residues of vIL-6 important for IL-6R-dependent and -independent signaling. J Virol 2001, 75:3325-34.

Marcelin AG, Motol J, Guihot A, et al. Relationship between the quantity of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in peripheral blood and effusion fluid samples and KSHV-associated disease. J Infect Dis 2007, 196:1163-6.

Marrache F, Larroche C, Memain N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castelman's disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. AIDS 2003;17:1409-10.

Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease". Intern Med 2007, 46: 771–4.

Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. Science. 1996, 274:1739-44.

Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castleman's Disease in HIV infection: a systematic review of the literature. AIDS Rev 2008, 10:25-35.

Nagao A, Nakazawa S, Hanabusa H. Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease: report of two cases. J Hematol Oncol. 2014 Jan 17;7(1):10.

Naresh KN, Rice AJ, Bower M. Lymph nodes involved by multicentric Castleman disease among HIV-positive individuals are often involved by Kaposi sarcoma. Am J Surg Pathol 2008, 32:1006-12.

Neuville S, Agbalika F, Rabian C, Brière J, Molina JM. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. Am J Hematol 2005, 79:337-9.

Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Blood 2005, 106:2627-32.

Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. Int J STD AIDS 2003;14:61-2.

Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. Blood 2002, 99:2331-6.

Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, Mirouse A, Fieschi C, Malphettes M, Vercellino L, Meignin V, Gérard L, Galicier L. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. Br J Haematology 2018, 180: 206–216.

Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. Blood 2000, 96:2069-73.

Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. AIDS 1996, 10:61-7.

Polizzotto MN, Millo C, Uldrick TS, et al. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Kaposi Sarcoma Herpesvirus-Associated Multicentric Castleman Disease: Correlation With Activity, Severity, Inflammatory and Virologic Parameters. J Infect Dis 2015, 212:1250-60.

Polizzotto MN, Uldrick TS, Wang V, et al. Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. Blood 2013, 122:4189-98.

Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. Ann Oncol 2009, 20:775-9.

Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2007;110:4132-3.

Pria AD, Pinato D, Roe J, et al. Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients. Blood 2017, 129:2143-2147.

Sayer R, Paul J, Tuke PW, et al. Can plasma HHV8 viral load be used to differentiate multicentric Castleman disease from Kaposi sarcoma? Int J STD AIDS 2011, 22:585-9.

Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. Am J Hematol 2001, 66:148-50.

Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, et al. Multicentric Castleman's disease treated with antivirals and immunosuppressants. J Med Virol 2003; 71: 399-403.

Seo HY, Kim EB, Kim JW, et al. Complete Remission in a Patient with Human Herpes Virus-8 Negative Multicentric Castleman Disease Using CHOP Chemotherapy. Cancer Res Treat 2009, 41:104-7.

Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. AIDS 2008:22:1232-4.

Stebbing J, Adams C, Sanitt A, et al. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentricn Castleman disease. Blood. 2011 Apr 21. [Epub ahead of print]

Stebbing J, Ngan S, Ibrahim H, et al. The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multi-centric Castleman's disease. Clin Exp Immunol 2008, 154:399-405.

Suthaus J, Adam N, Grötzinger J, et al. Viral Interleukin-6: Structure, pathophysiology and strategies of neutralization. Eur J Cell Biol. 2010 Dec 20.

Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. Oncologist 2011, 16:1316-24.

Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. Clin Infect Dis 2010, 51:350-8.

Van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2018, 132; 2115-2124

van Rhee F, Wong RS, Munshi N. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2014 Jul 17.

Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during HAART for AIDS. N Engl J Med 1999, 340:1923-4.

10. Nicht-AIDS-definierende Malignome

CHRISTIAN HOFFMANN

Menschen mit HIV haben ein erhöhtes Krebsrisiko. Dies gilt nicht nur für die drei AIDS-definierenden Malignome (ADM) Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphom und Zervixkarzinom. Auch für die meisten so genannten Nicht-AIDS-definierenden Malignome (Non-ADM) besteht eine insgesamt um das Zwei- bis Dreifache erhöhte Inzidenz (Franceschi 2010). Bei einigen Erkrankungen wie dem Morbus Hodgkin (siehe *Maligne Lymphome*) und dem Analkarzinom (siehe unten) ist das Risiko so evident, dass gefordert wird, sie als AIDS-definierende Erkrankungen einzustufen. Mammakarzinome scheinen dagegen nicht häufiger zu sein (Latif 2011).
Einige AutorInnen haben in den letzten Jahren vorgeschlagen, statt ADM und Non-ADM besser infektions-assoziierte von nicht-infektions-assoziierten Malignomen (IRM und NIRM) zu unterscheiden (Borges 2016, Shepherd 2016). Allerdings hat auch diese Einteilung Nachteile: Nicht immer ist eine Infektion als Ursache gesichert oder ausgeschlossen, man denke nur an Magenkarzinome, das HCC (es muss nicht immer eine Hepatitis sein), aber auch einige Lymphome.
Non-ADM machen heute etwa zwei Drittel aller malignen Neuerkrankungen bei HIV-Infizierten aus (Shepherd 2016). Sie sind damit häufiger als Lymphome und das Kaposi-Sarkom. In den Industrieländern führen Non-ADM inzwischen zu mehr Todesfällen als die ADM, Hepatitis C oder kardiovaskuläre Erkrankungen (Smith 2014). Bei PatientInnen mit virologischer Kontrolle sind Non-ADM mit 19 % die weitaus häufigste Todesursache – an AIDS stirbt dagegen kaum noch jemand (Goehringer 2017). Abbildung 1 zeigt den prozentualen Anteil maligner Erkrankungen an den Todesursachen in Frankreich über die Zeit (Vandenhende 2015).
In der D:A:D Studie waren die wesentlichen Risikofaktoren für tödliche Non-ADM nicht nur steigendes Lebensalter und aktueller Nikotinkonsum, sondern auch die Höhe der CD4-Zellen: Je niedriger, umso höher das Risiko für ein Non-ADM. Personen

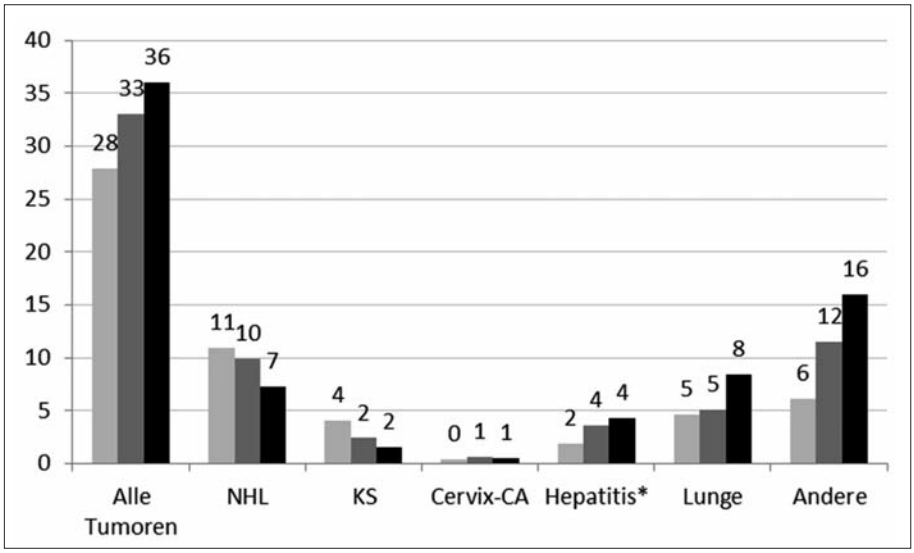


Abbildung 1: Prozentualer Anteil maligner Erkrankungen an Todesursachen.
Todesfälle bei HIV-Infizierten in Frankreich im Jahr 2000 (hell, n=964), 2005 (grau, n=1042) und 2010 (schwarz, n=728). Zahlen nach Vandenhende 2015. *Hepatitis-assoziierte Tumore.

mit unter 50 CD4-Zellen/µl hatten ein 15-fach erhöhtes Risiko gegenüber Personen mit über 500/µl (Monforte 2008). Das Risiko persistiert, wenn die CD4-Zellen einmal niedrig waren (Worm 2013). Die Korrelation zwischen Non-ADM und Immunschwäche wurde auch in der EuroSIDA-Studie (Reekie 2010) bestätigt. Allerdings erklärt die Immunschwäche nicht alles. Vor allem Rauchen trägt zu erhöhten Inzidenz vieler Tumore bei (Helleberg 2014), der Anteil aktiver Raucher liegt immer noch deutlich über dem in der Allgemeinbevölkerung. Auch Alkohol, Lifestyle (UV-Exposition) und Koinfektionen (HPV, HBV, HCV) spielen eine Rolle. Die These, dass schon angesichts des steigenden Lebensalters der HIV-PatientInnen die Inzidenz vieler Malignome zunehmen wird, stimmt nur zum Teil. Es vor allem NIRM, die obendrein nur bei Rauchern zunehmen (Shepherd 2016). Ihre Inzidenz wird durch einen früheren Therapiebeginn nicht positiv beeinflusst (Borges 2016).

Früherkennung und Vorsorge

Ob Menschen mit HIV mehr und häufiger Vorsorge bzw. Früherkennungsuntersuchungen brauchen, ist unklar. Hinsichtlich des Analkarzinoms scheint es Hinweise für einen Benefit zu geben, die Früherkennung wird allerdings kontrovers diskutiert (siehe unten). Beim Kolonkarzinom ist die Lage nicht eindeutig, obwohl belegt ist, dass bei HIV-PatientInnen anlässlich Screening-Koloskopien häufiger neoplastische Veränderungen gefunden werden (Bini 2009). Für das PSA-Screening gibt es über die Diskussion zum Nutzen in der Allgemeinbevölkerung hinaus keine spezifischen Empfehlungen (Tyerman 2012). Zu den gynäkologischen Untersuchungen siehe auch das Kapitel *Gynäkologie*. Bei HCV-Koinfektion könnten regelmäßige (halbjährliche) Sonographien von Vorteil sein, wie eine Studie an 70 PatientInnen zeigte: Hepatozelluläre Karzinome waren bei ihrer Entdeckung weniger fortgeschritten, was sogar ein etwas besseres Überleben zur Folge hatte (Nunez 2010).
Schließlich ist die Unterstützung bei der Rauchentwöhnung wesentlicher Bestandteil medizinischer Versorgung geworden – Rauchen trägt auch bei HIV wesentlich zur Mortalität bei. Während oft überflüssige „Vorsorge"-Untersuchungen eingefordert werden („sollen wir nicht mal wieder röntgen?"), wird meist vergessen: Die Nikotinkarenz ist und bleibt die mit Abstand wichtigste Vorsorge, auch für maligne Erkrankungen. Menschen mit HIV verlieren heute mehr Lebensjahre durch Rauchen als durch HIV (Helleberg 2013), bei NichtraucherInnen ist das Risiko für viele Tumore nicht erhöht (Helleberg 2014, Shepherd 2016). US-Hochrechnungen ergaben für einen 40jährigen HIV-infizierten Mann mit fortgesetzt entweder starkem, moderatem oder geringem Nikotinkonsum kumulative BC-Sterberisiken von 29, 23 und 19 %. Hört dieser Patient mit 40 Jahren auf, sinkt das Risiko auf 8, 6 und 4 %. Zum Vergleich: ein Nie-Raucher hat ein kumulatives BC-Risiko von 1,6 % (Reddy 2017). Auch die Vermeidung übermäßiger Adipositas und ein gesunder Lebensstil bewirken mehr als kostspielige Untersuchungen.

Behandlung

Ein Problem der Therapie vieler Non-ADM ist, dass nicht nur oft wenig zu Chemotherapeutika und ART-Interaktionen bekannt, sondern auch die neuen zielgerichteten Substanzen bei HIV-Infizierten größtenteils noch unerforscht sind. Prospektive Studien gibt es so gut wie keine, zu wichtigen neuen Substanzen liegen kaum Daten vor. Auch für Checkpoint-Inhibitoren (die in die T-Zellantwort eingreifen und daher bei HIV-Infizierten zunächst nur sehr vorsichtig eingesetzt wurden) ist die Datenlage noch begrenzt (Cook 2019, Luo 2022).
Für viele maligne Erkrankungen gibt es lediglich unkontrollierte Fallserien mit HIV. Meist sind die Betroffenen jünger als Erkrankte aus der Normalbevölkerung, was aller-

dings auch an einer besseren Überwachung liegen könnte (Shiels 2010). Die Erfahrungen bei so unterschiedlichen Entitäten wie dem Glioblastom (Wang 2018), Karzinomen des Kolons (Chapman 2009, Alfa-Wali 2011), Blase (Gaughan 2009), Prostata (Pantanowitz 2008) oder Ösophagus (Stebbing 2010, Jensen 2017) zeigen jedoch, dass HIV-PatientInnen grundsätzlich von den Fortschritten der Onkologie profitieren. Sie sollten in der Regel so behandelt werden wie HIV-negative Personen auch – allerdings sind dabei oft vermittelnde Gespräche mit OnkologInnen notwendig, deren HIV-Weltbild mitunter noch heute nihilistisch geprägt ist. In der Kommunikation gibt es ein erhebliches Verbesserungspotential (Suneja 2015).

Analkarzinom

Das Analkarzinom ist einer der häufigsten Non-AIDS-Tumoren bei HIV-Infizierten. Es ist eng mit HPV-Koinfektionen assoziiert und entsteht meist aus präkanzerösen Vorstufen. Bezüglich der Häufigkeit kursieren zum Teil sehr dramatische Berichte, die oft zu Verunsicherung führen. Es soll daher hier ausführlicher als andere Tumore besprochen werden.

HPV-Assoziation, Epidemiologie

Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) sind eine der am häufigsten sexuell übertragenen Virusinfektionen überhaupt. HPV gehören zur Familie der Papovaviridae und infizieren die Basalzellen der Epithelien von Haut und Schleimhaut. Menschen mit HIV haben ein 2–6-fach erhöhtes Risiko für anale HPV-Infektionen, und zwar unabhängig von Geschlecht, sexuellen Praktiken und Vorlieben. Das Risiko persistierender HPV-Infektionen ist 7-fach höher und korreliert invers mit der CD4-Zellzahl (Piketty 2003). Mittlerweile sind fast 100 verschiedene HPV-Typen bekannt, etwa 20 sind mit Anal- oder Zervixkarzinomen assoziiert. Ein hohes onkogenes Potential besitzen HPV-16 und HPV-18, bei ihnen besteht ein erhöhtes Risiko für Analkarzinome.

Bei den meisten Menschen mit HIV sind HPV-Infektionen vorhanden, oft mit mehreren Subtypen. In einer Metaanalyse lag die gepoolte Prävalenz für anale HPV-Infektionen bei HIV-infizierten Männern insgesamt bei 89 %, die für potentiell impfpräventable Hochrisiko-Typen wie HPV-16/18 bei 79 % (Machalek 2012). Eine Untersuchung aus Bochum (Kreuter 2005) fand bei 103 männlichen Patienten in 86 % eine anale HPV-Infektion, meist HPV-16 (53 %) und -18 (27 %).

Die persistierende HPV-Infektion kann zu präkanzerösen Vorstufen führen, den analen intraepithelialen Neoplasien (AIN). Diese werden histologisch nach dem Grad der Dysplasie in Grad I (milde), Grad II (moderat) und Grad III (schwer) eingeteilt. Bei schweren AIN ist die gesamte Epidermis betroffen. AIN, auch höhergradige, sind ein sehr häufiges Phänomen; AIN II/III werden in etwa 30 % bei HIV-infizierten Männern gefunden (Machalek 2012).

Den enormen (und auf den ersten Blick beunruhigenden) Prävalenzen analer HPV-Infektionen und präkanzeröser Vorstufen steht insgesamt eine relativ niedrige Inzidenz des Analkarzinoms (AC) entgegen. Eine Metanalyse aller Daten bis Ende 2011 ergab, bezogen auf 100.000 Patientenjahre, für die HAART-Ära insgesamt eine Inzidenz von 78, gegenüber 22 in der prä-HAART-Ära (Machalek 2012). Regional bestehen große Unterschiede. So lag die Inzidenz in den USA zuletzt bei 147 (Chiao 2013), in der europäisch dominierten D:A:D-Kohorte nur bei 45 (Worm 2013) und in der Schweizer Kohorte mit 25 noch niedriger (Franceschi 2010). Bei den geschätzt 64.000 in Behandlung befindlichen HIV-PatientInnen wären das momentan ca. 30–50 inzidente Fälle jährlich in Deutschland. Das Analkarzinom bleibt also auch bei

HIV eine seltene Erkrankung, auch wenn das relative Risiko gegenüber der Normalbevölkerung (dort ist es eine Rarität) deutlich erhöht ist – etwa 80-fach für MSM und 27-fach für heterosexuelle Männer, wahrscheinlich auch bei Frauen (Silverberg 2012). In den letzten Jahren ist die Inzidenz möglicherweise sogar etwas rückläufig (Colón-López 2018).
Aus dieser Diskrepanz folgt, dass HPV-Infektionen und auch höhergradige Vorstufen keinesfalls zwangsläufig in eine Tumorerkrankung münden: nach den derzeit verfügbaren Daten entwickelt sich pro Jahr ein invasives AC aus 377 hochgradigen Veränderungen (Machalek 2012). Viele AIN bilden sich spontan zurück (Tong 2013, Grulich 2014). Häufig findet eine spontane Clearance der HPV-Viren statt (Goldstone 2019, Alberts 2020), die Rate ist allerdings bei HIV-Infektion wohl insgesamt etwas niedriger (Wei 2022).
Die weitaus meisten HIV-PatientInnen mit HPV und AIN werden also keine Krebserkrankung entwickeln, das geschätzte kumulative AC-Lebensrisiko liegt bei etwa 1,5 % (Silverberg 2015). Das Risiko ist zudem nicht für alle gleich. Viele Studien haben gezeigt, dass die AC-Inzidenz bei niedrigen CD4-Zellen um einiges höher ist als bei Personen, deren CD4-Zellen niemals unter 200 fielen (Piketty 2012, Bertisch 2013, Chiao 2013, Duncan 2015). Vor allem der CD4-Nadir scheint ein wesentlicher Risikofaktor zu sein. Die kumulative Viruslast ist ebenso einer, wie auch das Rauchen (Bertisch 2013, Chiao 2013). Ein eindeutiger protektiver Effekt durch ART scheint nicht zu bestehen. Möglicherweise verlangsamt eine frühe ART die Progression (Duncan 2015). In einer eigenen Kohorte von 121 Fällen war die große Mehrheit allerdings langjährig antiretroviral erfolgreich behandelt, die CD4-Zellen lagen im Median bei fast 400/µl (Hoffmann 2011).

Früherkennung, Behandlung der Vorstufen

In 2013 wurde u.a. von der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) eine Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie von analen Dysplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten entwickelt, die trotz der beschränkten Datenlage detaillierte Handlungsanweisen gibt (siehe *Dermatologie*-Kapitel). In dieser Leitlinie werden einmal jährlich Routineuntersuchungen (Inspektion, Palpation, Abstrich, Zytologie) für alle HIV-Infizierten empfohlen. Ob ein solches flächendeckendes Screening wirklich sinnvoll ist, wird allerdings kontrovers bewertet. Angesichts der Diskrepanz zwischen enorm hohen AIN-Prävalenzen und der niedrigen AC-Inzidenz besteht eine erhebliche Gefahr von Überdiagnosen, Übertherapien und damit verbundenen Verunsicherung von allen Beteiligten.
Da zwischen AIN und der Manifestation des Analkarzinoms meist Jahre vergehen, hat eine frühe Behandlung der AIN zumindest theoretisch gute Erfolgsaussichten. Allerdings hat keine Behandlung der Vorstufen eine ausreichende Evidenz, wie eine Cochrane-Analyse zeigte (Macaya 2012). Bei AIN 1 ist eine topische Therapie mit Imiquimod (oder Podophylotoxin) gerechtfertigt, AIN 2+3 sollten eher operativ (elektrokaustische Abtragung mittels Schlinge) oder mittels Laserablation entfernt werden. Auch Infrarotkoagulation ist möglich (Stier 2008). Die Rate einer kompletten Clearance höhergradiger Läsionen stieg unter wiederholten Behandlungen auf 62 % nach einem Jahr, gegenüber 30 % unter reiner Beobachtung (Goldstone 2019). In einer weiteren randomisierten Studie an insgesamt 148 HIV-infizierten MSM mit AIN war der Elektrokauter einer topischen Behandlung mit Imiquimod oder 5-FU überlegen, und zwar auch hinsichtlich der Verträglichkeit (Richel 2012). Allerdings waren Rezidive sehr häufig.
Seit Oktober 2013 ist der Off-Lable-Gebrauch von Imiquimod (mehrere Hersteller) bei hochgradigen AIN bei HIV-infizierten Personen unter ART eine Kassenleistung.

Die Dosierung lautet: ½ Sachet Imiquimod-Creme 5 % topisch 3 x pro Woche; bei starken lokalen Reizungen Aussetzen für mehrere Tage bis zum Abklingen der Reizung. Behandlungsdauer mindestens 16 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Fortführung für weitere 16 Wochen. Die Behandlung ist nach 32 Wochen Therapie zu beenden, wenn kein Therapieerfolg beobachtet wird.
Kondylome sollten ebenfalls beseitigt werden (Elektrokoagulation, Kryotherapie). Auch hier ist eine alleinige topische Therapie mit dem Immunmodulator Imiquimod (Aldara®-Creme) möglich, die Effekte sind bei HIV-Infizierten allerdings weniger eindrucksvoll. Besser scheint sich Imiquimod als Nachbehandlung zu eignen, wo es wohl die Rezidivrate deutlich senkt. Imiquimod wirkt nicht direkt antiviral, sondern wahrscheinlich über eine Zytokininduktion zytolytisch-destruierend. Wichtigste Nebenwirkung ist ein lokales Erythem (Erythem heißt Wirkung!), seltener sind Brennen und Pruritus. Zu schweren Hautreaktionen kommt es nur selten.
In 2022 wurden die ANCHOR-Daten vorgestellt, einer großen randomisierten Phase III-Studie (Palefsky 2022). In dieser waren fast 4.500 Menschen über 35 Jahre und mit HIV sowie bioptisch gesicherten HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions, entspricht AIN II/III) randomisiert worden, entweder eine Behandlung dieser Läsionen (in 84 % Ablation mit dem Elektrokauter, aber auch andere Methoden) oder nur „aktives Monitoring" (hoch auflösende Anoskopie alle 6 Monate) zu erhalten. Nach einer Beobachtungszeit von 26 Monaten waren im Behandlungsarm 9 Fälle aufgetreten, verglichen mit 21 Fällen im Behandlungsarm, entsprechend 173 statt 402 Fällen auf 100.000 Personen-Jahre. Trotz dieser Ergebnisse bleibt die Kontroverse um die Behandlung der Vorstufen bestehen. Trotz des immensen Aufwands war der klinische Effekt in ANCHOR insgesamt gering, die Mortalität insgesamt wurde nicht beeinflusst. Im Behandlungsarm wurden überdies 7 schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet, im Beobachtungsarm nur 1.
Gerade angesichts dieser Daten und der begrenzten Kapazitäten für die hochauflösende Anoskopie ist nach Ansicht vieler eine bessere Risikostratifizierung erforderlich. Es gilt, die Personen mit dem höchsten Risiko für eine Krebsentwicklung zu identifizieren (HPV-16? DNA-Methylierung?) und daraus praktikable Screening- und Behandlungs-Strategien zu entwickeln. Hoffentlich werden weitere Subanalysen aus ANCHOR dazu Antworten geben.

Diagnose

Häufigstes Symptom ist die rektale Blutung. Eine Person, die über Blut im Stuhl berichtet, muss zum Proktologen! Mit der oft von den Betroffenen geäußerten „Verdachtsdiagnose" Hämorrhoiden sollte man sich nicht zufrieden geben. Andere Symptome sind Brennen, Schmerzen beim Stuhlgang oder Pruritus. Histologisch liegen meist Plattenepithel-, seltener auch Übergangsepithelkarzinome vor. Bereits früh können Analkanal und Sphinkter infiltriert sein. Regionale Lymphknoten sind je nach Lokalisation des Analkarzinoms betroffen. Tiefsitzende Analkarzinome infiltrieren inguinal, mittlere pelvin, hochsitzende mesenterial. Fernmetastasen sind selten. Neben Proktoskopie und möglichst Endosonografie sollte dennoch immer ein CT-Abdomen und des Beckens gemacht werden.

Therapie

Bei manifestem AC wird bei kleinen Befunden von <2 cm nach Möglichkeit kontinenzerhaltend operiert, eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie ist nicht notwendig. Größere Läsionen werden mit einer kombinierter Radiochemotherapie (Mitomycin 10 mg/m² an Tag 1 und 29 und 5-FU 1000 mg/m² an Tag 1–5 und Tag 29–33, mit anschließender Radiatio bis 50 Gy fraktioniert) behandelt. Auch intensi-

vere Therapien sind möglich (Blazy 2005). Zu beachten sind die Komplikationen, die unter einem solchen Regime auftreten können. Was schief gehen kann, geht schief: Wir haben einen Patienten erlebt, der erst ein schweres Paravasat unter Mitomycin, dann einen Myokardinfarkt unter 5-FU und schließlich eine perforierende, kotige Strahlenkolitis entwickelte. Immer sollten die Betroffenen onkologisch mitbetreut werden. Nach Abschluss der Radiochemotherapie wird halbjährlich proktoskopiert. ART-naive PatientInnen sollten immer mit ART beginnen. Die Prognose des AC scheint insgesamt nicht wesentlich schlechter zu sein als bei HIV-negativen Personen (Chiao 2008, Hoffmann 2011, Alfa-Wali 2012). In einer großen deutschen Studie mit 605 Fällen der Jahre 2004-2018 gab es nur in frühen Stadien (T1-2, N0) einen geringen Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (Martin 2022).

Impfung

Eine HPV-Vakzine, die beim Zervixkarzinom protektiv für intraepitheliale Neoplasien und persistierende HPV-Infektionen ist (Harper 2006), scheint auch vor Analkarzinomen zu schützen (Palefsky 2011). Die zugelassenen Impfstoffe induzieren bei HIV-Infizierten eine ausreichende Immunantwort (Toft 2014, Staadegard 2022). Allerdings sind HIV-Infizierte eben meist bereits HPV-koinfiziert, so dass die rein protektive Wirkung einer solchen Impfung wahrscheinlich zu spät kommt. Möglicherweise hat die Impfung aber auch einen therapeutischen Effekt (Anderson 2009). Eine aktuelle große randomisierte Studie bei PatientInnen über 26 Jahre brachte jedoch enttäuschende Ergebnisse. Weder persistierende HPV-Infektion noch Vorstufen wurden durch die Vakzine günstig beeinflusst (Wilkin 2018).

Hodentumore

Hodentumore sind die häufigste Krebsart bei Männern zwischen 20 und 35. Bei HIV-Infektion ist das relative Risiko um den Faktor 2–5 erhöht, vor allem für Seminome (Goedert 2007). Zwei frühe Fallsammlungen berichteten über 34 bzw. 35 Patienten, darunter 26 bzw. 16 Seminome und 18 bzw. 9 nicht-seminomatöse Keimzelltumoren (Powles 2003, Fizazi 2001). Die medianen CD4-Zellen lagen bei Diagnose zwischen 300 und 350/µl, mit allerdings großer Spannbreite. Die Prognose war insgesamt gut und in einer Matched-Pair-Studie nicht schlechter als bei HIV-Negativen (Powles 2004). Auch andere Studien berichten von recht günstigen Verläufen (Fizazi 2001). In einer neueren internationalen Kohortenstudie mit insgesamt 92 Fällen lag das progressionsfreie Überleben nach 5 und 10 Jahren bei 81 % bzw. 73 %, die Gesamt-Überlebensraten bei 91 % bzw. 85 % (Hentrich 2022). Die Mehrheit wurde in frühen Stadien diagnostiziert (Stadium 1 zu 56 %). Insgesamt wurden lediglich 5 Todesfälle durch therapierefraktäre Erkrankungen beobachtet.
HIV-infizierte Männer mit Hodenkrebs sollten mit den Standardregimen behandelt werden, die auch für HIV-negative Patienten empfohlen werden. Diese bestehen je nach Histologie und Stadium aus Orchiektomie, Lymphknotenexstirpation bzw. Radiatio und/oder einer Platin-basierten Chemotherapie. Auch Hochdosistherapien sind möglich (Hentrich 2009). Die Behandlung sollte ein onkologisch bewanderter Urologe (oder eine Urologin) in Zusammenarbeit mit einem HIV-Zentrum vornehmen.

Bronchialkarzinome (BC)

In der männlichen Normalbevölkerung ist das BC die häufigste zum Tode führende Krebsart; bei Frauen liegt es, Tendenz steigend, an dritter Stelle. Bei HIV-PatientInnen ist das relative Risiko mindestens verdoppelt (Haas 2022), es nimmt mit zunehmendem Immundefekt noch zu (Reekie 2011). In den USA ist das Erkrankungsrisiko seit etwa 2011 für über 60jährige Menschen mit HIV für ein BC höher als für KS und Lymphome (Haas 2022). In Frankreich führt das BC mit rund 8 % aller Todesursachen mittlerweile häufiger zum Tod als Non-Hodgkin-Lymphome (Vandenhende 2015). Es wird geschätzt, dass etwa 9 % aller Menschen mit HIV letztlich an einem BC sterben werden, wenn sich die Rauchgewohnheiten nicht ändern.

Steigende Inzidenzen dürften banale Gründe haben: Erstens leben Menschen mit HIV länger und haben somit mehr Zeit, ein BC zu entwickeln, und zweitens rauchen Menschen mit HIV zu viel. Rauchen ist der mit Abstand wichtigste Risikofaktor (Clifford 2012) für das BC: Time to quit – Möglichkeiten zur Entwöhnung gibt es genug. Allerdings gibt es auch immer mehr Stimmen, die Strategien fordern, die über bloße Rauchentwöhnung hinaus gehen, da viele Menschen nicht dazu bereit sind (Shuter 2021). Zudem gibt es auch noch andere Faktoren, die neben Alter und Nikotin zum erhöhten Risiko beitragen (Review: Frega 2020). Dafür spricht auch, dass mit den Adenokarzinomen vor allem jener Subtyp erhöht ist, der von allen BC-Subtypen am wenigsten mit erhöhtem Nikotinkonsum assoziiert ist. Da oft kein schwerer Immundefekt vorliegt, werden auch andere Faktoren postuliert, darunter spezifische Infektionen in der Lunge und Narbenbildung, aber auch erhöhte Level proinflammatorischer Zytokine in der Lunge oder erniedrigte Glutathion-Level, wie sie bei HIV-Infektion zu finden sind. Diese Faktoren könnten die durch Rauchen entstandenen Schäden verschlimmern. Menschen mit HIV scheinen gegenüber Karzinogenen empfindlicher zu sein (Frega 2020). In einer US-Kohorte blieb ein erhöhtes Risiko bestehen, auch nachdem für Rauchen, Alter, ethnische Herkunft und COPD adjustiert wurde (Sigel 2012). Veranlagung spielt ebenfalls eine Rolle. Wenn die Eltern schon erkrankt sind, ist das Risiko besonders hoch (Engsing 2011).

Wie bei HIV-negativen Erkrankten haben nur jene eine Chance, deren BC früh erkannt wird. Die Symptome sind unspezifisch, die Diagnose wird selten rechtzeitig gestellt. In unserer Kohorte von 72 Fällen 2000–2010 waren nur 34 % in den operablen Stadien I-IIIa (Hoffmann 2013). In frühen Tumor-Stadien sollte möglichst in kurativer Intention operiert werden, Chemotherapien gewähren nur einen Aufschub. Die medianen Überlebenszeiten lagen in unserer Auswertung bei einem Jahr – Höhe der CD4-Zellen und limitierte Stadien waren wesentliche Einflussfaktoren. In frühen Stadien ist ein Langzeit-Überleben möglich.

HIV-PatientInnen mit BC haben insgesamt keine schlechteren Aussichten als HIV-negative BC-Patienten (Rengan 2012). Carboplatin/Gemcitabin werden ganz gut vertragen, ebenso Taxane (Bridges 2008). HIV ist für kein Medikament eine Kontraindikation. Insbesondere hinsichtlich potentieller Interaktionen ist die Auswahl antiretroviraler Optionen in den letzten Jahren deutlich gewachsen, eine Umstellung der ART selten ein Problem. Die Behandlung sollte sich deshalb an den Empfehlungen für HIV-negative Personen orientieren. Dabei wird nicht nur nach Stadium, sondern auch nach histologischen und genetischen Markern differenziert. In den letzten Jahren haben Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose verbessert. Neue Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, lokale und unterstützende Therapien stehen zur Verfügung. Auch wenn die Datenlage bei HIV-Infektion begrenzt ist, sollten alle neuen Konzepte grundsätzlich erwogen werden, dazu zählen auch die Checkpoint-Inhibitoren, mit denen es erste Erfahrungen gibt (Cook 2019, Lavole 2022, Luo 2022).

Literatur

Alberts CJ, Heard I, Canestri A, et al. Incidence and clearance of anal HPV-16 and HPV-18 infection, and their determinants, among HIV-infected men who have sex with men in France. J Infect Dis. 2020,19 221:1488-1493. Nov 22.]

Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. Ann Oncol 2012, 23:141-7.

Alfa-Wali M, Tait D, Allen-Mersh T, et al. Colorectal cancer in HIV positive individuals: the immunological effects of treatment. Eur J Cancer 2011, 47:2403-7.

Anderson JS, Hoy J, Hillman R, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to determine the safety, tolerability, and immunogenicity of an HPV-16 therapeutic vaccine in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. J AIDS 2009, 52:371-81.

Bertisch B, Franceschi S, Lise M, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. Am J Epidemiol 2013, 178:877-84.

Bini EJ, Green B, Poles MA. Screening colonoscopy for the detection of neoplastic lesions in asymptomatic HIV subjects. Gut 2009, 58:1129-34.

Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gerard L, Lemann M, Maylin Cet al. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of HAART. Dis Colon Rectum 2005, 48:1176-81.

Boesecke C, Kasapovic A, Wasmuth JC, et al. High Rates of Endoscopic Findings and Histologic Abnormalities in Routine Colonoscopy of HIV Patients: German HIV Cohort. Abstract 890, 19th CROI 2012, Seattle.

Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. Clin Infect Dis 2016, 63:1668-1676.

Bridges BB, Thomas L, Hausner PF, et al. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin followed by paclitaxel in patients with performance status=2,3 or other significant co-morbidity (HIV infection or s/p organ transplantation) in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2008; 61:61-6

Chapman C, Aboulafia DM, Dezube BJ, Pantanowitz L. Human immunodeficiency virus-associated adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic findings and outcome. Clin Colorectal Cancer 2009, 8:215-9.

Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. HIV-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol 2008; 26:474-9.

Chiao EY, Hartman CM, El-Serag HB, Giordano TPet al.. The impact of HIV viral control on the incidence of HIV-associated anal cancer. J AIDS 2013, 63:631-8.

Clifford GM, Lise M, Franceschi S, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. Br J Cancer 2012, 106:447-52.

Colón-López V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States. J Clin Oncol 2018, 36:68-75.

Cook MR, Kim C. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With HIV Infection and Advanced-Stage Cancer: A Systematic Review. JAMA Oncol 2019, 5:1049-1054.

Duncan KC, Chan KJ, Chiu CG, et al. HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. AIDS 2015, 29:305-11.

Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. AIDS 2006;20:1645-54.

Engsig FN, Kronborg G, Larsen CS, et al. Lung cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study. BMC Cancer 2011, 11:272.

Fizazi K, Amato RJ, Beuzeboc P, et al. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus. Cancer 2001, 92:1460-7.

Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. Br J Cancer 2010, 103:416-22.

Frega S, Ferro A, Bonanno L, et al. Lung Cancer (LC) in HIV Positive Patients: Pathogenic Features and Implications for Treatment. Int J Mol Sci. 2020 Mar; 21(5): 1601.

Gaughan EM, Dezube BJ, Bower M, et al. HIV-associated bladder cancer: a case series evaluating difficulties in diagnosis and management. BMC Urol 2009, 9:10.

Goedert JJ, Purdue MP, McNeel TS, McGlynn KA, Engels EA. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:1266-9.

Goehringer F, Bonnet F, Salmon D, et al. Causes of Death in HIV-Infected Individuals with Immunovirologic Success in a National Prospective Survey. AIDS Res Hum Retroviruses 2017, 33:187-193.

Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, et al. A Randomized Clinical Trial of Infrared Coagulation Ablation Versus Active Monitoring of Intra-anal High-grade Dysplasia in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: An AIDS Malignancy Consortium Trial. Clin Infect Dis 2019, 68:1204-1212

Grulich AE et al. Incidence and clearance of anal high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in HIV positive and HIV negative homosexual men. Abstract WEAB0102, 20th IAC 2014, Melbourne.

Haas CB, Engels EA, Horner MJ, et al. Trends and risk of lung cancer among people living with HIV in the USA: a population-based registry linkage study. Lancet HIV 2022, 9:e700-e708.

Hakimian R, Fang H, Thomas L, Edelman MJ. Lung cancer in HIV-infected patients in the era of HAART. J Thorac Oncol 2007;2:268-72.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006, 367:1247-55.

Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Gerstoft J, Nordestgaard BG, Obel Net al. Mortality Attributable to Smoking Among HIV-1-Infected Individuals: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. Clin Infect Dis 2012 Dec 18.

Helleberg M, Gerstoft J, Afzal S, et al. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV. AIDS 2014, 28:1499-508.

Hentrich M, Schiel X, Niedermeier A, et al. Successful salvage high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in HIV-related germ-cell tumor. Ann Oncol 2009, 20:1900-1.

Hentrich MU, Bower M, Daugaard G, et al. Outcomes of men with HIV and germ cell cancer: Results from an international collaborative study. Cancer 2022, 128:260-268.

Hoffmann C, Kohrs F, Sabranski M, et al. HIV-associated lung cancer: survival in an unselected cohort. Scand J Infect Dis 2013, 45:766-72.

Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Clinical characteristics and outcome of HIV+ patients with invasive anal cancer. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.

INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med 2015, 373:795-807.

Jensen BE, Oette M, Haes J, Häussinger D. HIV-Associated Gastrointestinal Cancer. Oncol Res Treat 2017, 40:115-118.

Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. J Am Acad Dermatol 2005, 52:603-8.

Latif N, Rana F, Guthrie T. Breast cancer and HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: two case reports and review of the literature. Breast J 2011, 17:87-92.

Lavole A, Mazieres J, Schneider S, et al. Assessment of nivolumab in HIV-Infected patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy. The IFCT-1602 CHIVA2 phase 2 clinical trial. Lung Cancer 2021, 158:146-150.

Luo L, Xu Y, Li T, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy for cancer patients infected with HIV: A systematic review. Asia Pac J Clin Oncol 2022, 18:e17-e22.

Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD009244.

Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2012, 13:487-500.

Martin D, Schreckenbach T, Ziegler P, et al. Evaluation of prognostic factors after primary chemoradiotherapy of anal cancer: A multicenter study of the German Cancer Consortium-Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). Radiother Oncol 2022 Feb;167:233-238.

Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. AIDS 2008;22;2143-53.

Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. AIDS 2014, 28:1181-91.

Nunez M, Kikuchi L, Barreiro P, et al. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in HIV/HCV-co-infected patients: impact on staging, therapy, and survival. Abstract 685, 17th CROI 2010, San Francisco.

Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. NEJM 2011, 365:1576-85.

Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. N Engl J Med 2022, 386:2273-2282.

Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. Curr Opin Oncol 2009, 21:433-8.

Pantanowitz L, Bohac G, Cooley TP, Aboulafia D, Dezube BJ. Human immunodeficiency virus-associated prostate cancer: clinicopathological findings and outcome in a multi-institutional study. BJU Int 2008, 101:1519-23.

Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. Ann Intern Med 2003, 138:453-9.

Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. J Clin Oncol 2012, 30:4360-6.

Powles T, Bower M, Daugaard G, et al. Multicenter study of HIV-related germ cell tumors. J Clin Oncol 2003, 21:1922-7.

Powles T, Bower M, Shamash J, et al. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case-control study. Br J Cancer 2004, 90:1526-30.

Reddy KP, Kong CY, Hyle EP, et al. Lung Cancer Mortality Associated With Smoking and Smoking Cessation Among People Living With HIV in the United States. JAMA Intern Med 2017, 177:1613-1621.

Reekie J, Kosa C, Engsig F, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. Cancer 2010, 116:5306-15.

Reinhold JP, Moon M, Tenner CT, Poles MA, Bini EJ. Colorectal cancer screening in HIV-infected patients 50 years of age and older: missed opportunities for prevention. Am J Gastroenterol 2005, 100:1805-12.

Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. Lancet Oncol 2012, 13:1203-9.

Richel O, De Vries H, van Noesel C, et al. Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ MSM: A Triple-arm Randomized Clinical Trial of Imiquimod, Topical 5-Fluoruracil, and Electrocautery. Abstract 135LB, 19th CROI 2012, Seattle.

Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. Lancet Oncol 2011, 12:905-12.

Shepherd L, Borges Á, Ledergerber B, et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population. HIV Med 2016, 17:590-600.

Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. Ann Intern Med 2010, 153:452-60.

Shuter J, Reffy KP, Hyle EP, et al. Harm reduction for smokers living with HIV. Lancet HIV 2021, 8:e652-e658.

Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. AIDS 2012 Feb 29. [Epub ahead of print]

Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. Ann Intern Med 2015, 163:507-18.

Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. CID 2012, 54:1026-34.

Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. AIDS 2007; 21:1957-63.

Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. Lancet 2014, 384:241-8.

Staadegard L, Rönn MM, Soni N, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of the HPV vaccines among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2022, 52:101585.

Stebbing J, Krown SE, Bower M, et al. Primary esophageal carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2010, 170:203-7.

Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. J AIDS 2008;47:56-61.

Suneja G, Boyer M, Yehia BR, et al. Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers. J Oncol Pract 2015, 11:e380-7.

Toft L, Storgaard M, Müller M, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. J Infect Dis 2014, 209:1165-73.

Tong WW, Jin F, McHugh LC, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. AIDS 2013, 27:2233-43.

Tyerman Z, Aboulafia DM. Review of screening guidelines for non-AIDS-defining malignancies. AIDS Rev 2012, 14:3-16.

Vandenhende MA, Roussillon C, Henard S, et al. Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000. PLoS One 2015, 10:e0129550.

Wang T, Gao T, Niu X, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Analysis of Glioma in HIV-Infected Patients. World Neurosurg 2018 Mar 8

Wei F, Goodman MT, Xia N, et al. Incidence and clearance of anal human papillomavirus infection in 16 164 individuals, according to HIV status, gender, and male sexuality: an international pooled analysis of 34 longitudinal studies. Clin Infect Dis 2022 Jul 23;ciac581.

Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent HPV vaccine in HIV-infected adults age 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group protocol A5298. Clin Infect Dis 2018, 67:1339-1346.Clin Infect Dis 2018 Apr 5.

Worm SW, Bower M, Reiss P, et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study—time trends and predictors of survival: a cohort study. BMC Infect Dis 2013, 13:471.

TEIL 4

Andere Infektionen

11. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen

KATHRIN VAN BREMEN, CHRISTOPH BOESECKE, JÜRGEN KURT ROCKSTROH

HIV und HCV-Koinfektion

Epidemiologie und Transmissionswege

Aufgrund gleicher Transmissionswege kommen HIV/HCV-Doppelinfektionen häufig vor. In Deutschland sind etwa 10.000 (15 % aller Menschen mit HIV), in den USA 240.000 Menschen (30 %) mit beiden Viren infiziert. In Ost-Europa sind die Raten häufig höher (Peters 2014). So sind in Russland aufgrund der hohen Zahl von Konsumenten intravenöser Drogen etwa 70 % der 860.000 Menschen mit HIV zusätzlich HCV-positiv. Durch Spritzentauschprogramme und Rehabilitationsmaßnahmen sank in Westeuropa die HCV-Neuinfektionsrate durch intravenösen Drogenabusus deutlich. So sank in Barcelona die HCV-Prävalenz bei neu diagnostizierter HIV-Infektion von 24 % in 2000-02 auf 10 % in 2006–08 (Trevino 2009).
Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten rund zehnmal infektiöser als HIV ist, sind besonders intravenös Drogenabhängige und Empfänger von Blutprodukten von einer Doppelinfektion betroffen. Bei Nadelstichverletzungen besteht nach Exposition mit HCV-kontaminiertem Blut eine Transmissionswahrscheinlichkeit von weniger als 2 %, möglicherweise sogar noch niedriger, d.h. um 0,3 % wie bei HIV (Kubitschke 2007). Die sexuelle Transmission von HCV ist dagegen im Vergleich zu HBV oder HIV deutlich seltener; sie liegt bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr unter 1 %. Etwa 4–8 % der HIV-infizierten Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), haben auch eine Hepatitis C. Die ersten Fälle akuter HCV-Infektionen bei HIV-positiven MSM wurden Anfang des Jahrtausends in Ballungszentren wie London, Paris, Amsterdam und Berlin, aber auch in den USA, Australien und Taiwan beobachtet. Im letzten Jahrzehnt hat sich daraus eine weltweite Epidemie entwickelt (Boesecke 2015). Risikofaktoren der sexuellen Übertragung sind koexistente Infektionen wie Syphilis oder Lymphogranuloma venereum, sexuelle Praktiken mit erhöhtem Verletzungsrisiko der Schleimhäute wie Fisting oder Gruppensex, aber auch der Konsum von Drogen wie z.B. Kokain oder Amphetaminen („Chemsex"), der teilweise auch intravenös erfolgt (GMFA 2013).
Die perinatale Transmissionsrate von Hepatitis C ist bei Immunkompetenten niedrig (<1 %), steigt aber bei unbehandelten HIV-infizierten Schwangeren mit Immundefizienz auf bis zu 20 % an. Unter ART ist das Risiko vermutlich nicht erhöht und liegt bei gleichzeitiger Sectio unter 3 % (Pembrey 2005). Bei HCV-monoinfizierten Frauen wird das HCV-Transmissionsrisiko durch die Sectio allerdings wohl nicht reduziert (Indolfi 2009).

Klinischer Verlauf, Wechselwirkungen HIV und HCV

Der klinische Verlauf einer HCV-Koinfektion wird durch die HIV-assoziierte Immunsuppression bestimmt. Mit fortschreitender Immunsuppression wird der Verlauf der Hepatitis C beschleunigt. Umgekehrt gibt es keinen sicheren Einfluss der Hepatitis C auf den Verlauf der HIV-Infektion (Rockstroh 2005). Die Latenzperiode bis zum Leberversagen oder Leberkarzinom beträgt bei Koinfizierten etwa 10-20 Jahre, im Vergleich zu 30–40 Jahren bei HCV-Monoinfektion (Benhamou 1999). Eine ART verbessert die Immunfunktion und damit den ungünstigen Verlauf der Hepatitis C. Vor allem bei guter Immunrekonstitution wird ein Leberversagen hinausgezögert (Pineda 2007). Daher wurde bei HCV-Koinfektion schon immer ein früher Therapiebeginn empfohlen, was in 2015 mit der START-Studie noch einmal unterstrichen wurde

(EACS 2017). Eine mögliche Hepatotoxizität antiretroviraler Medikamente spielt heute keine relevante Rolle mehr und sollte keinesfalls Grund sein, den Beginn zu verzögern. Hepatotoxische Substanzen wie Nevirapin und Tipranavir werden kaum noch eingesetzt. Die oft nach ART-Beginn temporär erhöhten Transaminasen sind wahrscheinlich auf eine mit verbesserter Immunlage verstärkte entzündliche Aktivität der Hepatitis C zurückzuführen. Langzeitbeobachtungen legen aber wie erwähnt nahe, dass die ART den Verlauf der Hepatitis C günstig beeinflusst und die Vorteile mögliche Nebenwirkungen deutlich überwiegen (Rockstroh 2009).

Diagnostik

Die Diagnostik bei Koinfektion ist die gleiche wie bei HCV-Monoinfektion (Tabelle 1). Positive HCV-Antikörper (HCV-AK) beweisen die Exposition mit HCV, unterscheiden jedoch nicht zwischen einer ausgeheilten oder chronischen Hepatitis C. Letztere wird erst durch den Nachweis einer HCV-Virämie (HCV-RNA) gesichert. Zu beachten ist, dass es im Laufe der HIV-Infektion durch den Immundefekt zu einem Verlust der HCV-Antikörper kommen kann. Auch wenn dieses Phänomen bei den heutigen Testverfahren selten geworden ist, kann es bei klinischem Verdacht oder weit fortgeschrittenem Immundefekt sinnvoll sein, die HCV-RNA zu bestimmen, obwohl der HCV-AK-Test negativ ist. Das gilt auch bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion, da sich HCV-AK erst nach 1–6 Monaten nachweisen lassen. Vor allem bei HIV ist die Serokonversion oft verzögert: drei Monate nach erstmalig nachgewiesener HCV-RNA waren 37 % der Fälle weiterhin ohne HCV-AK (Thomson 2009).

Bei einer HIV/HCV-Koinfektion ist die HCV-Virämie eine im Durchschnitt um eine Logstufe höher als bei HCV-Monoinfektion. Die Höhe der Virämie bleibt ohne prognostischen Wert, Verlaufskontrollen sind nicht notwendig. Wir halten einmal jährliche Bestimmungen für angebracht in den (seltenen) Fällen, wo HCV zunächst unbehandelt bleibt. Dabei gibt es selten auch Fälle, in denen Betroffene mit zunehmendem Immundefekt ihre HCV-RNA verlieren und unter ART dann „HCV-Flares" mit klinischen Symptomen entwickeln (Kim 2006).

Mittlerweile sind mit Maviret® (Glecaprevir/Pibrentasvir) und Epclusa® (Sofosbuvir/Velpatasvir) zwei pangenotypisch wirksame Präparate verfügbar. Eine Bestimmung des HCV-Genotyps für die Therapieauswahl ist somit nur bei Verwendung nicht-pangenotypischer Substanzen oder bei Vorbehandlung angezeigt (EACS 2021). Sechs Genotypen mit zahlreichen Subtypen sind bekannt. In Europa dominieren die Genotypen 1 und 3, in Afrika 4 und 5, in Asien der Genotyp 6. Doppelinfektionen mit mehreren Genotypen sind selten.

Daneben ist die Bestimmung des Fibrosegrades wichtig, um das Ausmaß des Leberschadens abzuschätzen. Wichtigstes nicht-invasives Verfahren ist das Fibroscan-System, bei dem mittels Transelastographie die Lebersteifheit bestimmt wird, die unmittelbar mit dem Fibrosegrad der Leber korreliert. Eine Leberbiopsie ist nicht notwendig, kann aber in Einzelfällen wertvolle differenzialdiagnostische Informationen liefern (z.B. Autoimmunhepatitis). Eine Alternative zum Fibroscan können Indizes sein, die aus Serummarkern gebildet werden und mit dem Fibrosegrad korrelieren, z.B. APRI-Score, FIB-4 oder Scores wie Fibrometer oder Hepascore.

Meist wird das Fibrosestadium analog dem METAVIR-Score auf einer 5-Punkte-Skala eingeteilt (0 = keine Fibrose, 1 = portale Fibrose ohne Septen, 2 = wenige Septen, 3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose, 4 = Zirrhose). Da bei HIV-Infektion die Progression erheblich rascher verlaufen kann, sind bei abwartendem Prozedere jährliche Bestimmungen sinnvoll. In einer US-Studie (Sulkowski 2007) verschlechterten sich 25 % innerhalb von nur drei Jahren um 2 oder mehr Fibrosestufen (Ishak-Score, Stufen 0–6). Bei klinischem Verdacht können zum Nachweis bzw. Ausschluss extrah-

Tabelle 1: Diagnostik der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion (modifiziert nach EACS 2021)

Zur Diagnosestellung HCV-AK (positiv 1–6 Monate nach Infektion, verzögerte Serokonversion bei HIV und Verlust bei fortgeschrittenem Immundefekt möglich) HCV-RNA
Abklärung anderer Lebererkrankungen oder extrahepatischer HCV-Manifestationen Alkoholkonsum, Herzkrankheit, Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankung, genetische oder metabolische Leberkrankheit (z. B. Hämochromatose, Diabetes mellitus, Übergewicht) und medikamenten-induzierte Hepatotoxizität
Zur Beurteilung des Leberstatus Fibrosegrad (z. B. mittels Fibroscan, Leberbiopsie, Serum-Fibrosemarker) Blutbild, GOT, GPT, GGT, ALP, Parameter der Lebersynthese (z. B. Gerinnung, Eiweiß, Albumin, Cholinesterase) Halbjährliche Sonographien bei Zirrhose Bei Erstdiagnose einer Zirrhose auch Gastroskopie (danach alle 2–3 Jahre, sofern keine Varizen vorliegen; bei Varizen häufiger)
Vor Beginn einer Behandlung HCV-RNA, Nieren- und Leberfunktionstest. HCV-Genotyp nur notwendig beim Einsatz nicht-pangenotypischer Substanzen.
Während einer Behandlung Blutbild, Transaminasen, Kreatinin, Bilirubin, Albumin bei Fibrose ≥F3 zu Woche 2–4. HCV-RNA zum Therapieende (EOT) und 12 Wochen danach (SVR).

epatischer Manifestationen (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie) weitere Untersuchungen erforderlich sein (Hautbiopsie, Urindiagnostik, ggf. Nierenbiopsie, Kryoglobuline im Serum).
Bei Leberzirrhose sollte alle 6–12 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) rechtzeitig zu entdecken. Das Karzinomrisiko bleibt bei Zirrhose auch nach HCV-Eradikation erhöht. Da die Fibrose-Progression bei HIV-Koinfektion erheblich beschleunigt sein kann und sich in 10–30 % auch ohne Zirrhose ein HCC entwickelt, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen für alle Personen mit höhergradiger Fibrose (≥F3) zu erwägen (EACS 2021).

Therapie der akuten Hepatitis C

Akute Fälle werden weiterhin vor allem bei MSM beobachtet. Oft gingen sexuelle Kontakte mit sehr hohem Infektionsrisiko voraus (ungeschützter Analverkehr, insbesondere mit Sex-Toys, Fisten, „Chemsex“). Die Diagnose lässt sich aufgrund der langen Latenzzeit der Antikörperbildung oft nur anhand von Anamnese, erhöhten Transaminasen (meist mindestens das 5-fache des oberen Normwertes) und Nachweis von HCV-RNA stellen. Da die Infektion bei bis zu zwei Drittel asymptomatisch verläuft, werden viele Fälle übersehen. Eine spontane Ausheilung (HCV-Monoinfizierte: bis zu 40 %), ist bei HIV-Koinfektion mit 10–15 % deutlich seltener. Günstige Faktoren sind u.a. der IL28B CC-Genotyp, weibliches Geschlecht, sexuelle Transmission (im Vergleich zu intravenösem Drogenkonsum) oder auch ein klinisch symptomatischer Verlauf. Praktische Konsequenzen ergeben sich daraus allerdings nicht. Auch bei der akuten Hepatitis C haben die „Directly Acting Agents“ (DAAs) die Interferon-haltigen Therapien abgelöst. Leitlinien empfehlen eine unmittelbare Behandlung nach Diagnose der HCV-Infektion bei fortbestehendem Risikoverhalten, um die Trans-

mission zu senken (z.B. bei Besuch von Sexparties, verletzungsträchtigen Sexualpraktiken, aktiver Chemsex) (EACS 2021). Falls eine Therapie nicht unmittelbar indiziert ist, sollte sie begonnen werden, wenn es 4 Wochen nach Diagnose nicht zu einem Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 Logstufen gekommen ist (EACS 2021), da dann eine Chronifizierung sehr wahrscheinlich ist. Es sollten DAA-Kombinationen mit kurzer Therapiedauer (8 Wochen) zum Einsatz kommen, und zwar analog zur Behandlung chronisch HCV-infizierter Personen ohne Zirrhose oder Vorbehandlung. Zu beachten ist, dass bei akuter Hepatitis C sämtliche DAAs „off-label" eingesetzt werden. In vielen Zentren wird deshalb nur sehr zurückhaltend behandelt. Auch um das Risiko weiterer Transmissionen zu minimieren, haben Fachgesellschaften mittlerweile die chronische Phase neu definiert – sie beginnt schon nach 4 Wochen bei ausbleibendem Abfall der HCV-PCR um 2 Log-Stufen.

Therapie der chronischen Hepatitis C

Ziel der Behandlung ist die dauerhafte Negativierung der HCV-RNA, also eine Heilung. Diese so genannte „Sustained virological response" (SVR) ist definiert als eine negative HCV-RNA entweder 12 oder 24 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12, SVR24). Seit 2014/2015 ist sind diverse DAAs zugelassen geworden. Entscheidender Erfolgs-Parameter ist nunmehr die SVR12, alle anderen spielen keine relevante Rolle mehr.
Die Eradikation von HCV verbessert die Prognose in allen Stadien der Lebererkrankung; auch werden weitere Transmissionen verhindert. Schon deshalb sollte die Therapieeinleitung bei jeder HIV/HCV-Koinfektion geprüft werden, aufgrund des erhöhten Progressionsrisikos auch in niedrigen Fibrosestadien (F0/F1). In jedem Fall sollte antiretroviral behandelt werden, unabhängig von der CD4-Zellzahl.

Medikamente

Entscheidend sind der Genotyp und das mögliche Vorliegen einer Leberzirrhose (Tabelle 2). Innerhalb einzelner Genotypen unterscheiden sich die Ansprechraten nur minimal, sie liegen durchweg bei über 95 %. Ribavirin kann hinzugefügt werden, um die Therapiedauer zu verkürzen und/oder Relapse-Raten zu reduzieren, insbesondere bei bestehender Leberzirrhose. HCV-Proteasehemmer (PIs) der ersten Generation wie Telaprevir und Boceprevir werden nicht mehr empfohlen. Auch Simeprevir ist vom Markt genommen worden. Die Verträglichkeit aller DAAs (bis auf Ribavirin) ist ausgezeichnet. Häufigste Nebenwirkungen sind wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Schwere Nebenwirkungen sind ebenso wie Abbrüche sehr selten. Allerdings sind bei Zirrhose Fälle von Dekompensationen beschrieben, hepatisch metabolisierte Substanzen wie die HCV-PIs sind deshalb kontraindiziert.
Bei der Therapie mit DAAs und gleichzeitiger ART sind zahlreiche Interaktionen zu bedenken (Tabelle 3), vor allem bei geboosterten ART-Regimen. Sofern es die Resistenzlage erlaubt, kann die ART zumindest für die Dauer der HCV-Therapie modifiziert werden: dabei bieten sich INSTI-basierte Regime mit Raltegravir, Dolutegravir oder Bictegravir an. Es ist sinnvoll, die ART wenigstens einen Monat vor DAA-Beginn zu wechseln. Zusätzlich stehen Interaktionsmodule zur Verfügung (z.B. www.hep-druginteractions.com), mit denen auch Interaktionen mit zahlreichen anderen Medikamenten überprüft werden können.

Tabelle 2: Empfohlene DAA-Kombinationen, je nach Genotyp (GT), in HCV-Infizierten ohne PI- oder NS5A-Vorbehandlung

GT	DAA Kombination	Therapiedauer und Ribavirin-Einsatz (RBV)		
		Nicht-zirrhotisch	Kompensierte Zirrhose	Dekompensierte Zirrhose CTP Klasse B/C
1+4	SOF/LDV ± RBV	8–12 Wo ohne RBV[1] 12 Wo mit RBV[2]		12 Wo mit RBV[2]
	SOF/VEL	12 Wo	12 Wo	12 Wo mit RBV
	EBR/GZR	12 Wo[3]		Nicht empfohlen
	GLE/PIB	8 Wo	8–12[3b] Wo	Nicht empfohlen
2	SOF/VEL	12 Wo		12 Wo mit RBV
	GLE/PIB	8 Wo	8–12[3b] Wo	Nicht empfohlen
3	SOF/VEL ± RBV	12 Wo[4]	12 Wo mit RBV[5]	12 Wo mit RBV
	GLE/PIB	8 Wo[6]	8–12 Wo[6]	Nicht empfohlen
	SOF/VEL/VOX	–	12 Wo	Nicht empfohlen
5+6	SOF/LDV ± RBV	12 Wo ± RBV[7]	12 Wo mit RBV[2]	12 Wo mit RBV
	SOF/VEL	12 Wo		12 Wo mit RBV
	GLE/PIB	8 Wo	8–12[3b] Wo	Nicht empfohlen

EBR Elbasvir, GLE Glecaprevir, GZR Grazoprevir, LDV Ledipasvir, PIB Pibrentasvir, RBV Ribavirin, SOF Sofosbuvir, VEL Velpatasvir, VOX Voxilaprevir

[1] 8 Wochen ohne RBV nur bei therapienaiven Personen mit F<3 und HCV-RNA <6 Mio IU/ml

[2] Bei RBV-Unverträglichkeit Therapie auf 24 Wochen verlängern. RBV verzichtbar bei therapienaiven oder -erfahrenen Personen mit kompensierter Zirrhose und ohne NS5A-Resistenzen.

[3] Verlängerung auf 16 Wochen und Zugabe von RBV bei GT1a und HCV-RNA >800.000 IU/ml und/oder NS5A-Resistenzen und bei GT4, Vortherapie und HCV-RNA >800.000 IU/ml. 8 Wochen können erwogen werden bei GT1b ohne Vortherapie und mit F0-F2 Fibrose.

[3b] 8 Wochen bei therapienaiven PatientInnen.

[4] RBV nur bei therapieerfahrenen Personen mit NS5A-Resistenzen; bei RBV-Unverträglichkeit Verlängerung auf 24 Wochen ohne RBV.

[5] Bei Fehlen einer Y93H NS5A-Mutation kann RBV weggelassen werden bei therapienaiven PatientInnen mit kompensierter Zirrhose

[6] Therapiedauer auf 16 Wochen bei GT3-PatientInnen mit vorherigem Therapieversagen auf IFN und RBV ± SOF oder SOF und RBV.

[7] In Therapieerfahrenen (IFN/RBV/SOF) mit RBV für 12 Wochen oder 24 Wochen ohne RBV.

Therapie bei Vorbehandlung, Resistenztestung

PatientInnen, die mit einer aus heutiger Sicht „unzureichenden" Therapie behandelt wurden (z.B. zu niedrige Ribavirin-Dosierung; Standard-Interferon statt PEG-Interferon, Interferon-Monotherapie) können uneingeschränkt mit DAAs behandelt werden. Interessanterweise ist aber auch nach zuvor erfolgloser DAA-Therapie die Re-Therapie oft erfolgreich – evtl. mit verdoppelter Therapiedauer oder auch unter Hinzunahme von Ribavirin.

Resistenztestungen sind vor erstmaligem DAA-Einsatz nicht empfohlen. Im Falle eines (seltenen) Therapieversagens ist vor einer erneuten Therapie eine Resistenztestung empfohlen, um anhand der vorhandenen Resistenz-assoziierten Substitutionen die neue DAA-Kombination zusammenzustellen.

Tabelle 3: Wichtige Wechselwirkungen zwischen gängigen HCV- und HIV-Medikamenten

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	EBR/GZR	GLE/PIB
ABC	↔	↔	↔	↔	↔	↔
FTC	↔	↔	↔	↔	↔	↔
3TC	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TAF	↔	E32 %	↔	E	↔	↔
TDF	↓ 6	E	Ea	E	↓ 7/14 %	E29 %
BIC	↔	↑ 7/↓ 13	↔	↑ 9/↓ 4 %	↔	E
DTG	↔	↔	↓ 8 %	↔	↔	↔
EVG/c	↔	↑ 36/78 % a	↑ a	↑ –/–/171 %	↑	↑205/57 % E 47%
RAL	↓ 5 % D27 %	↓5 %↓6 %D≈20 %	↔	↔	↓ 19/11 %	E47 %
DOR	↔	↑ 4/↓ 8	↔	↔	↓ 4 %/↑ 7 %	↔
EFV	↓ 6 %	↓ –/34 %a	↓ 3/53 %	↓	↓54/83 %	↓
ETV	↔	↔	↓	↓	↓	↓
NVP	↔	↔	↓	↔	↓	↓
RPV	↑ 9 %	↑ 10 ↑ 8 % a	↑ 16 %	↔	↑ 7 % ↓2 %	E84 %
ATV/c	↔	↑ a	↔ a	↑	↑	↑
ATV/r	↔	↑ 8/113 %a	↑–22/142 %a	↑40/93/331 %	376/958 %	↑553/64 %
DRV/c	↑	↑ a	↔ a	↑	↑	↑
DRV/r	↑ 34 %	↑ 34/39%	↓ 28 %/16% (a)	↓ 28 %/5%/143 %	66 %/650 %	↑ 397 %/–
LPV/r	↔	↔ a	↓ 29 %/12 %	↑	↑271 %/1186 %	↑338/146 %

Schwarz: Diese Substanzen sollten nicht kombiniert werden. Grau: Unter enger Beobachtung oder Dosisanpassung Kombination möglich. Pfeile: mögliche Veränderung des DAA; E = erhöhter oder V = verringerter Spiegel des HIV-Medikaments a = Monitoring der Nierenfunktion empfohlen durch die gesteigerte TDF-Konzentration wenn das Regime TDF enthält

Therapie bei Zirrhose

Insbesondere für diese PatientInnen haben sich die Therapiemöglichkeiten dramatisch gebessert. Nach wie vor besteht aber ein Risiko, dass es zu einer Verschlechterung der Leberfunktion kommen kann. Die gilt insbesondere für die Situation einer dekompensierten Zirrhose, wo die Indikation sorgfältig zu prüfen ist. Ein besonders hohes Risiko besteht bei einem erniedrigtem Serum-Albumin <35 mg/dl und einer Thrombozytenzahl <90.000/µl. In diesem Fall sollte die Option einer Lebertransplantation geprüft werden (siehe Kapitel *Organtransplantation*). Auch nach der erfolgreichen Behandlung sind regelmäßige Untersuchungen wichtig – dazu zählen vor allem sonographische Kontrollen hinsichtlich eines HCC und endoskopische Kontrollen hinsichtlich Ösophagusvarizen.

Literatur

Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. Hepatology 1999, 30:1054-8.

Boesecke C, Grint D, Soriano V, et al. Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? Liver Int 2015; Apr 15. doi: 10.1111/liv.12848.

European AIDS Clinical Society -Guidelines Version 11.0 , October 2021 , http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html

GMFA, http://www.gmfa.org.uk/Sites/fsmagazine/pages/chem-sex-survey-results; assessed July 23rd 2015.

Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. J Med Virol 2009, 81:836-43.

Kim AY, zur Wiesch JS, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. PLoS Med 2006; 3:e492.

Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, et al. Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? Internist (Berl) 2007; 48:1165-72,

Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. J Infect Dis 2011, 203:595-601,

Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. J Hepatol 2005; 43:515-25.

Peters l, Mocroft A, Lundgren J, Grint D, Kirk O, Rockstroh J. HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. BMC Infect Dis 2014;14 Suppl 6:S13.

Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. Hepatology 2007, 46:622-30.

Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2005; 192:992-1002.

Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). J Viral Hepat 2007, 14:183-8.

Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. AIDS 2007, 21:2209-16.

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014, 370:211-21.

Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. AIDS 2009; 23:89-93

Trevino A, Rivas P, Herrero-Mendoza M, et al. Newly Diagnosed HIV-1 Individuals in Spain since Year 2000. Non-B Subtypes, and Hepatitis C and B Virus Co-infections. Abstract 300, 16th CROI 2009, Montreal.

HIV und HBV-Koinfektion

Einleitung

Das Hepatitis B-Virus ist weltweit einer der häufigsten humanpathogenen Krankheitserreger. Bis zu 95 % aller Menschen mit HIV haben eine Hepatitis B durchgemacht, etwa 10–15 % haben eine chronische Hepatitis B. In den USA leben etwa 100.000, in Deutschland etwa 2.800 Menschen mit HIV (6 %) und chronischer Hepatitis B. Die Prävalenz divergiert regional und in den Risikogruppen (Konopnicki 2005, Alter 2006). In Ländern mit Impfprogrammen zeigt sich eine Abnahme der HBV-Transmission vor allem bei jüngeren Bevölkerungsgruppen.

HBV wird meist sexuell übertragen. Auch über Blut ist die Übertragung möglich, sie ist sogar deutlich wahrscheinlicher als die von HIV oder HCV: bei einer perkutanen Nadelstichverletzung liegt das Risiko bei 30 % (HCV <2 %, HIV ca. 0,3 %). Bei immunkompetenten Erwachsenen geht die akute HBV-Infektion in 2–5 % in eine chronische Hepatitis über, bei HIV ist dies fünfmal wahrscheinlicher. Grund dürfte die Immunsuppression sein, während virale Faktoren wie Höhe der HBV-Virämie oder Genotyp wohl eher keine Rolle spielen (Bodsworth 1991).

Das Hepatitis B-Virus hat mit HIV einige Eigenschaften gemeinsam, obwohl es nicht integriert wird und als zirkuläre DNA vorliegt („closed circular supercoiled" DNA, cccDNA). Da HBV eines der wenigen nicht-retroviralen Viren mit reverser Transkription im Replikationszyklus ist, kann die Vermehrung durch NRTIs inhibiert werden. Obwohl durch virus-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) grundsätzlich eine Elimination möglich ist, ist meist von einer lebenslangen Persistenz von HBV-DNA auszugehen. Auch nach vielen Jahren ist deshalb eine Reaktivierung möglich, z.B. durch Immunsuppression bei fortgeschrittener HIV-Infektion oder Chemotherapie – unabhängig von der vorliegenden Antikörperkonstellation.

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis B wird bei HIV genauso gestellt wie bei HIV-negativen Personen – mögliche serologische Testkonstellationen zeigt Tabelle 1. Das Screening umfasst HBs-Antigen, Anti-HBs und Anti-HBc. Wenn HBsAg positiv ist, werden zur weiteren Differenzierung HBeAg, anti-HBe und HBV-DNA bestimmt. Ein bei HIV-Infektion relativ häufiger Befund ist der Nachweis von isoliertem anti-HBc (bei Blutspendern unter 2 %). Drei Situationen sind denkbar: 1) eine Frühphase einer akuten Hepatitis B (dann handelt es sich um IgM-Antikörper), 2) ein so genannter Verlust von anti-HBs viele Jahre nach durchgemachter Hepatitis B oder 3) eine niedrig-replikative Hepatitis B, bei der HBsAg von anti-HBs gebunden wird und dadurch nicht detektiert wird. Meistens handelt es sich um einen Verlust des anti-HBs, der ohne klinische Konsequenz bleibt. Als „okkulte" Infektion wird der Nachweis von HBV-DNA (mit oder ohne anti-HBc) und fehlendem Nachweis von HBsAg bezeichnet. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung bei Koinfektion sind weiterhin unklar. Personen mit einer chronischen Hepatitis B sollten immer auch auf eine Hepatitis D-Superinfektion getestet werden.

Es wird empfohlen, bei chronischer Hepatitis B mit bereits eingetretener Zirrhose alle 6 bis 12 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchzuführen, um ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) rechtzeitig zu entdecken. Da sich ein HCC in 10–30 % auch ohne Zirrhose entwickelt, gilt dies auch für einige Subgruppen ohne Zirrhose: Alter >45 Jahre, HDV-Koinfektion, asiatische und afrikanische PatientInnen und solche mit einem HCC in der Familienanamnese (EACS 2021).

Eine Leberbiopsie ist für Diagnose oder Therapieentscheidung nicht notwendig. Allerdings können weitergehende Informationen zu Differenzialdiagnosen (z.B. Hepatotoxizität) und entzündlicher Aktivität erhoben werden. Auch die Erfassung des Fibrosegrades mittels Transelastographie oder nicht-invasiven Markern spielt eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 1: Interpretation von serologischen HBV-Testergebnissen

Interpretation	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	HBV-DNA
Kein Kontakt mit HBV	–	–	–	–	–	–
Akute Infektion	+	–	+ (IgM)	+	–	+
Ausgeheilte Infektion mit Immunität	–	+	+ (IgG)	–	+	–
Chronische Hepatitis B	+	–	+ (IgG)	+	–	+
Latente/okkulte Infektion[1]	–	–	+/– (IgG)	–	–	+
Pre-core Mutante	+	–	+ (IgG)	–	+	+
„Gesunder" Carrier	+	–	+ (IgG)	–	+	–
Immunität durch Impfung	–	+	–	–	–	–

[1] Kontrovers. Siehe Text.

Verlauf der Hepatitis B bei HIV-Infektion

Der Verlauf der chronischen Hepatitis B wird durch HIV negativ beeinflusst. Die Mortalität durch unmittelbar mit der Lebererkrankung assoziierte Ereignisse ist etwa 15-mal so groß wie bei HIV-negativen Personen. Zudem ist die Progression der Hepatitis B schneller und das Zirrhose-Risiko erhöht. Es wurden direkte Schädigungsmechanismen am Hepatozyten durch HIV beschrieben, die ein pathophysiologisches Korrelat für den veränderten Verlauf bieten (z.B. CCR5-vermittelter direkter zytopathischer Effekt und indirekte Hochregulation von proinflammatorischen und apoptotischen Faktoren). Trotz dieser ungünstigen Einflüsse durch die HIV-Koinfektion nimmt die Hepatitis B klinisch zunächst oft einen scheinbar milderen Verlauf, und zwar trotz gesteigerter Virusreplikation. Ursache dieses Paradoxons ist die eingeschränkte zelluläre Immunität, durch die die Virusreplikation zwar zunimmt, die Schädigung der Hepatozyten jedoch gleichzeitig abnimmt. So sind die Transaminasen bei HBV/HIV-Koinfektion häufig nur gering erhöht, die HBV-DNA dagegen höher als bei Immunkompetenten. Entsprechend sind trotz niedrigerer Entzündungsaktivität häufiger Fibrosen und Zirrhosen zu finden. Dieses Phänomen wird auch bei anderen Immunsupprimierten wie z. B. Organtransplantierten beobachtet.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Immunsuppression und der Kontrolle der Virusreplikation von HBV: Selbst in Fällen mit scheinbar ausgeheilter Hepatitis B (Anti-HBe positiv, HBV-DNA negativ) sind bei Verschlechterung des Immunsystems Reaktivierungen möglich (Soriano 2005). Interessanterweise wurden auch vereinzelt Reaktivierungen der Hepatitis B unter Immunrekonstitution nach Einleitung einer ART beschrieben.

Möglicherweise wird auch der Verlauf der HIV-Infektion bei gleichzeitiger Hepatitis B verschlechtert. Es wurden eine Zunahme der Gesamt-Mortalität und AIDS-definierender Ereignisse beschrieben (Nikolopoulos 2009, Chun 2012). Zudem ist das Risiko einer Hepatotoxizität der ART etwa dreimal höher.

Ob sich die Prognose koinfizierter Personen durch ART und HBV-Therapien verändert, ist offen. Nach einigen Studien wie z.B. der französischen GERMIVIC-Kohorte scheint mit einer effektiven HBV-Behandlung die HBV-assoziierte Mortalität deutlich abzunehmen (Puoti 2007, Rosenthal 2009). Unter einer mindestens seit 12 Monaten bestehenden TDF/TAF-haltigen ART kann das HCC-Risiko um 58 % gesenkt werden (Kim 2021).

Prävention

Menschen mit HIV und mit negativer Hepatitis B-Serologie sollten unbedingt geimpft werden. Die Impfung kann allerdings weniger effektiv sein, und etwa 30 % haben eine primäre Non-Response (nur 2,5 % bei immunkompetenten Personen). Die Impfantwort hängt von der CD4-Zellzahl und Höhe der HI-Virämie ab. Daher wird empfohlen, dass bei PatientInnen mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten, zunächst eine ART eingeleitet wird und die Immunrekonstitution abgewartet wird. Die Impfung sollte dem üblichen Schema entsprechen (jeweils 20 µg; Monat 0, 1 und 6). Wenn die Impfantwort nicht ausreicht (d.h. anti-HBs <10 IU/ml 12 Wochen nach einem Impfzyklus), kann eine erneute Re-Vakzination erwogen werden. Eine Steigerung der einzelnen Impfdosis und häufigere Gaben können die Impfantwort verbessern (jeweils 40 µg; Monat 0, 1, 6, und 12) (Fonseca 2005, Launay 2011). Da erfolgreich vakzinierte HIV-PatientInnen pro Jahr zu etwa 30 % ihre erworbene Immunität verlieren, sollte der anti-HBs-Status jährlich überprüft und gegebenenfalls die Impfung aufgefrischt werden (wenn anti-HBs-Titer <100 U/l). Ohne erfolgreiche Immunisierung empfiehlt sich etwa einmal jährlich ein HBV-Screening, um eine Neuinfektion rechtzeitig zu erkennen.

Wenn die ART HBV-aktive Substanzen enthält – insbesondere Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) oder -alafenamid (TAF) – besteht eine sehr gute Schutzwirkung gegen eine Neu-Infektion mit Hepatitis B, die mit der Effektivität einer erfolgreichen Impfung vergleichbar ist (Heuft 2014). Gerade bei nicht erfolgreicher HBV-Impfung sollten daher HBV-aktive Substanzen in die antivirale Therapie integriert werden.

HIV/HBV-koinfizierte Personen mit negativer HAV-Serologie sollten gegen Hepatitis A geimpft werden (Monat 0 und 6), da im Falle einer akuten Hepatitis A schwere oder fulminante Verläufe möglich sind. Bei negativer HBV-Serologie ist eine Kombinationsimpfung sinnvoll (Monat 0, 1 und 6).

Eine Aufklärung über Prävention (Safer Sex, Vermeidung von Nadeltausch usw.) bzw. der Progression der Lebererkrankung sollte selbstverständlich sein. Letztere sind die Vermeidung von Alkohol, Nikotin (umstritten) oder pflanzlichen Medikamenten, die hepatotoxisch sein können. Hepatotoxische Medikamente (z. B. tuberkulostatische Therapie) sollten mit Vorsicht gegeben werden. Neugeborene von Patientinnen mit einer chronischen Hepatitis B sollten innerhalb von 12 Stunden post-partum Hepatitis B-Immunglobulin und eine aktive Immunisierung erhalten.

Therapie

Aufgrund der eingeschränkten Immunfunktion bei Koinfizierten ist die Behandlung der chronischen Hepatitis B problematischer. Ein Verlust des HBsAg mit Bildung von protektiven Anti-HBs-Antikörpern ist nur selten zu erreichen. Realistische Therapieziele sind daher eine Serokonversion von HbeAg zu anti-HBe und die damit verbundene Suppression der HBV-DNA, eine Normalisierung der Transaminasen und die Verbesserung der Leberhistologie. Die Reduktion des Transmissionsrisikos und möglicherweise der ART-assoziierten Hepatotoxizität sind weitere potentielle Nutzen. Wie oben erwähnt, ist davon auszugehen, dass bei einer effektiven Hemmung der HBV-Replikation auch die HBV-assoziierte Mortalität abnimmt.

Medikamente mit Aktivität gegen HBV

Zu Verfügung stehen Nukleosid-, Nukleotidanaloga und Interferon (Tabelle 2). Im Vergleich zu TDF und TAF spielen alle anderen Medikamente eine untergeordnete Rolle. Ebenfalls gegen HIV und HBV wirken 3TC, FTC und teilweise auch Entecavir. Nur gegen HBV wirken Adefovir und Telbivudin. Interferon, bei HBV-Monoinfektionen gelegentlich eingesetzt, spielt bei HIV-Koinfektion kaum eine Rolle.

Tabelle 2: Medikamente für die chronische Hepatitis B bei HIV-Koinfektion (für FTC, 3TC, TDF existieren zahlreiche Generika, teilweise auch für Kombinationen, siehe ART)

Medikament	Handelsname	Dosierung
Adefovir	Hepsera®	10 mg täglich
Emtricitabin (FTC)	Emtriva®, auch in: Atripla®, Biktarvy®, Descovy®, Eviplera®, Genvoya®, Odefsey®, Stribild®, Symtuza®, Truvada®	200 mg täglich
Entecavir	Baraclude®	0,5 mg (3TC-naiv) 1 mg (3TC-vorbehandelt)
Lamivudin (3TC)	Epivir®, auch in: Combivir®, Delstrigo®, Dovato®, Trizivir®, Kivexa®, Triumeq®	300 mg täglich. Cave Zeffix® (nicht bei HIV: zu niedrige Dosis!)
Telbivudin	Sebivo®	600 mg täglich
Tenofovir-disoproxil (TDF)	Viread®, auch in: Truvada®, Atripla®, Eviplera®, Delstrigo®, Stribild®	300 mg täglich
Tenofovir-alafenamid (TAF)	Vemlidy®, auch in: Biktarvy®, Descovy®, Odefsey®, Genvoya®, Symtuza®	10–25 mg täglich (je nach begleitender ART bzw. Begleitmedikation)
Interferon-α	Intron A®	5 MU pro Tag
Pegyliertes Interferon	Pegasys® PEG-Intron®	Pegasys® 180 µg 1 x / Woche PEG-Intron® 1,5 µg/kg 1 x / Woche

Das effektivste Medikament ist Tenofovir (TDF bzw. TAF), mit dem mehr als 95 %auch nach 5 Jahren noch eine virologische Kontrolle erreichen. Bislang sind keine eindeutigen Mutationen beschrieben, die mit einer phänotypischen Resistenz assoziiert sind (bei der Mutation A194T ist dies fraglich). Im Gegensatz zu Tenofovir sind Resistenzmutationen bei anderen Substanzen relevant: So wird bei einer 3TC-Monotherapie eine Mutation im YMDD-Lokus des Polymerase-Gens selektiert, die in mindestens 20 % pro Jahr auftreten kann (bei Mutationen an dieser Stelle kann ähnlich wie bei der Precore-Mutante die Bildung von HBeAg unterbleiben). Zwischen 3TC, FTC, Entecavir und Telbivudin bestehen mögliche Kreuzresistenzen, die nur teilweise durch eine Dosiserhöhung kompensiert werden können (z. B. wird Entecavir nach 3TC-Vorbehandlung höher dosiert). Obwohl Adefovir als Nukleotidanalogon andere Resistenzmechanismen hat, ist bei vorbestehender 3TC-Resistenz das Auftreten einer A181T-Mutation mit anhaltender viraler Replikation beschrieben worden. Möglicherweise kann eine Kombination von zwei HBV-wirksamen Medikamenten die Resistenzentwicklung hinauszögern oder gar verhindern. In kleinen Fallserien wurden bislang keine Resistenzen beschrieben, wenn ein Nukleosid- mit einem Nukleotidanalogon kombiniert wurde. Allerdings gibt es bislang keinen Beweis dafür, dass eine Kombination tatsächlich wirksamer ist. Wegen des potentiellen Nutzens und den Erfahrungen aus der HIV-Therapie wird sie dennoch empfohlen. Als Alternative zur medikamentösen Therapie ist bei Leberzirrhose auch an eine Organtransplantation zu denken.

Behandlungsempfehlungen

HIV-Infizierte mit Hepatitis B (und auch C)-Koinfektion profitieren von einer HIV-Therapie, da die Progression der Leberfibrose verringert wird. Eine ART sollte HBV-aktive Substanzen enthalten – zur Indikationsstellung sind weder Leberbiopsie noch Fibroscan notwendig.

- Die Therapie sollte TDF oder TAF enthalten. Ohne FTC- oder 3TC-Vortherapie ist die Kombination von TDF/TAF mit FTC oder 3TC sinnvoll.

- Bei Niereninsuffizienz kann TDF niedriger dosiert werden, da die IC50 bei HBV niedriger als bei HIV ist, bzw. auf TAF umgestellt werden. Allerdings darf Tenofovir dann nicht als aktiver Bestandteil der ART gelten.
- Ist Tenofovir absolut kontraindiziert, ist Entecavir eine Alternative bei 3TC-naiven PatientInnen mit voll aktiver ART.
- Vorsicht, wenn von TDF oder TAF auf eine Substanz mit einer niedrigen genetischen Barriere (also FTC oder 3TC; Entecavir nach 3TC-Vorbehandlung) gewechselt wird: Ein Rebound aufgrund vorbestehender Mutationen ist möglich.
- Bei einer persistierend niedrigen HBV-Virämie unter Tenofovir gibt es derzeit keine eindeutigen Optionen. Da in diesen Fällen bis dato keine Resistenzen beschrieben wurden, sollte die Therapie fortgesetzt werden. Ein Hinzufügen von z.B. Entecavir wird in dieser Situation nicht empfohlen.

Nach Beginn der Behandlung wird häufig ein vorübergehender und meist moderater Anstieg der Transaminasen beobachtet. Er ist Zeichen der Immunrekonstitution und verstärkter entzündlicher Aktivität. Bei ausgeprägtem oder länger anhaltendem Anstieg sollten andere Gründe bedacht werden (verstärkte HBV-Replikation, Resistenz von HBV, Laktatazidose, Hepatotoxizität antiretroviraler Medikamente, Superinfektion mit anderen Hepatitisviren, vor allem HCV/HDV).

Normale Transaminasen (AST, ALT) und eine signifikante Reduktion der HBV-DNA werden anfänglich fast immer erreicht. ALT-Werte korrelieren jedoch nicht gut mit der entzündlichen Aktivität und werden von zahlreichen anderen Faktoren wie Hepatotoxizität der ART oder anderer Medikamente, Alkoholkonsum und Immunrekonstitution beeinflusst. Daher ist ihre Bedeutung für die Kontrolle des Therapieerfolgs gering. Da in aller Regel keine Serokonversion erreicht werden kann, ist ähnlich wie bei HIV eine kontinuierliche Suppression erforderlich. Eine HBeAg-Serokonversion kann mit Tenofovir in etwa 40 % erreicht werden, ein HBsAg-Verlust bei etwa 18 nach 3,5-jähriger Therapiedauer (van Bremen 2020).

Cave: Wenn HBV-aktive Medikamente abgesetzt werden, ist das klinische Bild einer akuten Hepatitis bis hin zu fatalem Leberversagen möglich. Jede Therapiepause bei HBV/HIV-Koinfektion muss daher sorgfältig überlegt und insbesondere bei Zirrhose vermieden werden, um eine Dekompensation zu vermeiden. Bei Wirkungsverlust eines HBV-Medikamentes kann es dagegen abgesetzt werden: dann ist keine rasche klinische Verschlechterung der Hepatitis zu erwarten. Zu beachten ist auch, dass die Dosis aller Nukleos(t)idanaloga bei Niereninsuffizienz angepasst werden muss.

Die Behandlung einer *akuten* Hepatitis B wird nicht empfohlen, weil die Wahrscheinlichkeit einer Ausheilung groß ist (auch wenn sie geringer als bei HIV-negativen Personen ist) und keine ausreichenden Daten dazu vorliegen (Gefahr der raschen Resistenzentwicklung bei früher Therapie mit dann fehlenden Optionen?).

Literatur

Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006; 44: 6-9.

Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. J Infect Dis 1991, 163:1138-40.

Chun H, Roediger M, Huppler Hullsiek K, et al. Hepatitis B Virus Coinfection Negatively Impacts HIV Outcomes in HIV Seroconverters. Journal of Infectious Diseases 2012:185-93.

EACS Guidelines 11.0, October 2021. http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html

Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine 2005; 23:2902–2908.

Heuft MM, Houba SM, von den Berk GE, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy against primary hepatitis B virus infection. AIDS 2014, 28:999-1005.

Kim N , Newcomb C, Carbonari D et al. Risk of HCC With Hepatitis B Viremia Among HIV/HBV-Coinfected Persons in North America. Hepatology. 2021. 74:1190-1202.

Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005; 19:593-601.

Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. JAMA 2011, 305:1432-40.

Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and metaanalysis. Clin Infect Dis 2009, 48:1763-71.

Puoti M, Cozzi-Lepri A, Arici C, et al. Impact of lamivudine on the risk of liver-related death in 2,041 HBsAg- and HIV-positive individuals: results from an inter-cohort analysis. Antivir Ther 2006, 11:567-74.

Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network. HIV Med 2009, 10:282-9.

Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. AIDS 2005, 19:221-240.

Van Bremen K, Hoffmann C, Mauss S et al. Obstacles to HBV functional cure: Late presentation in HIV and its impact on HBV seroconversion in HIV/HBV coinfection. Liver Int. 2020;40:2978–2981.

12. HIV und COVID-19

CHRISTIAN HOFFMANN

Ende Oktober 2022 waren in Deutschland mehr als 35 Millionen SARS-CoV-2-Infektionen gemeldet. Unter den 91.400 Menschen, die dem Robert-Koch-Institut zufolge Ende 2020 mit einer HIV-Infektion in Deutschland lebten, entspräche dies bei gleicher Epidemiologie mittlerweile fast 40.000 COVID-19-Fällen mit HIV-Koinfektion. Nimmt man die hohe Dunkelziffer bzw. nicht durch PCR gesicherten Fälle, hat mittlerweile ziemlich sicher mindestens jeder zweite Mensch mit HIV eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht. Im Folgenden sollen die wichtigsten Aspekte diskutiert werden, die in der täglichen Praxis relevant sind. Angesichts der Rasanz der Entwicklungen, gerade was Varianten, aber auch was Therapien angeht, kann dies jedoch nur eine Momentaufnahme sein.

Empfänglichkeit (Suszeptibilität) für SARS-CoV-2

Es gibt Studien sowohl mit höherer, als auch mit vergleichbarer oder sogar niedriger Inzidenz. Sofern die Inzidenz niedriger war, wurde über einen Schutz durch antivirale Therapien (siehe unten) oder auch die bei der HIV-Infektion oft bestehenden Immunaktivierung diskutiert. Wahrscheinlich sind jedoch andere Faktoren weitaus wichtiger, darunter vor allem Testverhalten und Teststrategien, aber auch soziodemographische Faktoren und verhaltensbedingte Unterschiede. Für diese Faktoren lässt sich, gerade in großen Populationen, nur schwer adjustieren. In einer Metaanalyse von über 30 Studien war das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion für Menschen mit HIV vergleichbar (Wang 2022). Derzeit sieht es also nicht so aus, als würde die HIV-Infektion per se die Empfänglichkeit für SARS-CoV-2 wesentlich erhöhen oder reduzieren.

Morbidität und Mortalität

Sind Morbidität und Mortalität von COVID-19 bei HIV-Infektion erhöht bzw. ist die HIV-Infektion tatsächlich ein unabhängiger Risikofaktor? Was auf den ersten Blick eindeutig scheint, wird bei genauer Betrachtung immer schwieriger zu beantworten. Es gibt eine Reihe großer Studien mit oft mehreren Tausend PatientInnen, in denen die Morbidität (Rate schwerer Erkrankungen), als auch die Mortalität (meist evaluiert als „in house", also im Krankenhaus) gegenüber Menschen ohne HIV-Infektion grundsätzlich erhöht war (Tesoriero 2021, Bertagnolio 2022, Yang 2022). In einer Metaanalyse von 32 Studien mit fast 800.000 PatientInnen mit HIV lag das relative Risiko für schwere Erkrankungen lag bei 1,25, das relative Mortalitätsrisiko etwa bei 1,3 (Wang 2022).

Das bedeutet freilich noch lange nicht, dass HIV ein unabhängiger Risikofaktor ist. HIV-PatientInnen unterscheiden sich von gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich zahlreicher Faktoren, die bei Morbidität und Mortalität eine große Rolle spielen. Nicht für alle kann man „matchen" oder adjustieren. Werden Menschen mit HIV aus Sorge oder Vorsicht etwas eher als andere Menschen ins Krankenhaus eingewiesen, erhöht sich die Morbidität (sofern Hospitalisierung als „schwer" gilt). Gleichzeitig können übervorsichtige Krankenhauseinweisungen die Mortalität insgesamt reduzieren. Gehen Menschen mit HIV (weil sie in den USA weniger krankenversichert sind) etwas später ins Krankenhaus, kann sie steigen. Rauchen sie mehr, sind sie stattdessen weniger übergewichtig? Als dies hat erheblichen Einfluss. Auch wurden viele Studien bei ungeimpften Personen und in der prä-Omicron-Zeit durchgeführt, die Ergebnisse könnten heute inzwischen ganz anders sein.

In einer großen Matched-Pair-Studie, in der COVID-19-Fälle gleichen Alters und Geschlecht, aber mit gleichem Diagnosezeitpunkt miteinander verglichen wurden, war HIV kein eindeutiger Risikofaktor (Rosenthal 2022). Allerdings wurde auch hier einmal mehr deutlich, dass sich Menschen mit und ohne HIV deutlich hinsichtlich der Komorbiditäten und weiterer Risikofaktoren unterschieden (mit Übergewicht mehr Rauchen, mehr Übergewicht). Es dürfte sehr schwer sein, HIV als tatsächlich unabhängigen Risikofaktor herauszuarbeiten.
Dessen ungeachtet ist ein höheres Lebensalter auch bei HIV der mit weitem Abstand wichtigste Risikofaktor (Tesoriero 2021, Bertagnolio 2022, Yang 2022). Vor diesem Hintergrund präsentiert sich die Altersstruktur der HIV-Population in Deutschland vergleichsweise „günstig" – nur wenige Menschen mit HIV sind hierzulande 70 Jahre und älter.

Immunsuppression als Risikofaktor

Als sicher gilt inzwischen, dass bei einer SARS-CoV-2-Infektion ein schwerer Immundefekt ungünstig ist. Er kann sowohl Antikörper- als auch T-Zellantworten beeinträchtigen. Angesichts der Bedeutung der T-Zell-Immunität bei SARS-CoV-2 überrascht dieser Befund somit wenig – er ist auf jeden Fall ein Argument mehr für eine frühe antiretrovirale Therapie, die möglichst nicht unterbrochen werden sollte.
In einer kombinierten Auswertung dreier Kohorten aus Madrid, Mailand und Deutschland mit insgesamt 175 Fällen hatten HIV-PatientInnen mit schwerem oder tödlichem Verlauf deutlich niedrigere aktuelle CD4-Zellen und auch einen niedrigeren CD4-Nadir (Hoffmann 2020). In einer multivariaten Analyse blieb eine aktuelle CD4-Zellzahl unter 350 als einziger Risikofaktor für einen schweren Verlauf bestehen. Ein Nadir unterhalb von 200 war mit erhöhter Mortalität assoziiert. Viele andere Arbeiten haben niedrige CD4-Zellen und auch Virämie als wichtige Risikofaktor identifiziert. Eine US-Studie fand auch bei Geimpften bzw. Durchbruchsinfektionen schwere Verläufe unterhalb 350 CD4-Zellen (Lang 2022). In einer der größten Studien aus Katalonien blieben niedrige CD4-Zellen bei 749 Fällen aber nur Risikofaktor bei virämischen Personen (Nomah 2021).
Niedrige CD4-Zellen sind ein Risikofaktor für prolongiertes Shedding, also längeres Ausscheiden von Viren. In einer größeren Studie lag diese Phase bei Personen mit unter 200 CD4-Zellen im Median bei 27 Tagen, gegenüber nur 7 Tagen bei Immungesunden (Meiring 2022). Es könnte also sein, dass diese Personen länger infektiös sind. Eine Reihe von langen Verläufen bei schwerem Immundefekt ist beschrieben, in denen SARS-CoV-2 zum Teil über viele Monate nachweisbar blieb (Yousaf 2021, Cele 2022, Maan 2022, Spinicci 2022). Diese Fälle nähren Spekulationen, nach denen solche Fälle u.a. dafür verantwortlich sind, dass in dem monatelangem Kampf mit dem Immunsystem neue Varianten von SARS-CoV-2 selektiert werden. Bewiesen ist dies freilich nicht. Ein möglicher Abfall der CD4-Zellen während COVID-19 scheint sich in Grenzen zu halten (Casado 2022).

Effekt der ART

Die anfänglichen Hoffnungen auf einen möglichen protektiven Effekt antiretroviraler Therapien haben sich zumindest für Lopinavir oder Darunavir zerschlagen. Mehrere randomisierte Studien wie RECOVERY haben gezeigt, dass Lopinavir wohl wirkungslos ist – die mit konventionellen Dosen erreichten Plasmaspiegel sind wohl um ein Vielfaches zu niedrig. Der PI Darunavir war schon *in vitro* wirkungslos. Noch immer diskutiert wird über das in der HIV-Therapie viel verwendete Nukleotidanalogon Tenofovir, das chemische Ähnlichkeiten mit Remdesivir aufweist und mit

hoher Bindungsenergie an die RNA-abhängige Polymerase von SARS-CoV-2 bindet. Mehrere randomisierte Studien zu Tenofovir als Therapie oder Prophylaxe lieferten keine kongruente Antwort, teilweise aufgrund niedriger Ereigniszahlen (Parienti 2021, Gaitán-Duarte 2022, Montejano 2022, Nomah 2022, Polo 2022). Insgesamt dürfte der Effekt von Tenofovir aber eher gering sein (wenn es einen gibt).

SARS-CoV-2-Impfungen

Menschen mit HIV sollten auf jeden Fall geimpft werden. Infektionen zählen wie Impfungen als immunologische „Episoden", werden also auch gezählt. Den aktuellen Empfehlungen der STIKO vom Oktober 2022 zufolge gilt die HIV-Infektion als Grunderkrankung „mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe". Darüber hinaus gilt sie im Zusammenhang mit weniger als 200 CD4-Zellen und/oder nachweisbarer Viruslast als eine der Erkrankungen, „die direkt oder infolge der notwendigen Therapie mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergehen". Hier werden serologische Überprüfungen des Impferfolgs empfohlen, sowie ggf. weitere, auch über 4 Impfungen hinausgehende Auffrischungen, und zwar vorwiegend mit mRNA-Impfstoffen. Ob dies wirklich auch bei jungen Menschen mit HIV und gutem Immunstatus Sinn macht, wird von vielen allerdings eher zurückhaltend beurteilt. Letztlich steht hier einem sehr niedrigen Risiko für schwere Erkrankungen ein (allerdings auch nur leicht erhöhtes) Risiko für Impf-Nebenwirkungen (Myokarditis, Zoster, Appendizitis) gegenüber.

Bemerkenswert ist, dass Menschen mit HIV in vielen Impfstudien unterrepräsentiert waren. Gerade solche mit schwerem Immundefekt wurden in nahezu allen Studien komplett ausgeschlossen. Viele der Impfdaten stammen aus unkontrollierten Studien. Insgesamt kann Folgendes konstatiert werden:

Die Impfantwort ist in der Regel mit der von nicht Infizierten vergleichbar, und zwar vor allem mit mRNA-Impfstoffen (Lapointe 2022). Möglicherweise die Immunantwort etwas schwächer als mit inaktivierten Vakzinen (Feng 2022, Wong 2022). Auf jeden Fall ist sie besser als bei anderen Immundefizienten wie Organtransplantierten (Speich 2022). Bei niedrigen CD4-Zellen ist die Immunantwort allerdings, wenig überraschend, wohl auch reduziert (Antinori 2022, Corma-Gómez 2022), ebenso Älteren über 60 Jahre (Chammartin 2022). Der Novavax-Impfstoff ist möglicherweise bei HIV-Infektion etwas schwächer wirksam (Madhi 2022).

In einer Untersuchung von 113.994 vollständig Geimpften (33.029 HIV-positiv) war die Rate an Durchbruchsinfektionen niedrig, das Risiko mit HIV aber um 28 % höher (Coburn 2022). Bei Menschen mit HIV waren ein jüngeres Alter (<45 Jahre), eine Vorgeschichte mit COVID-19 und der Verzicht auf eine zusätzliche Impfdosis mit einem erhöhten Risiko verbunden. Eine hohe CD4-Zellzahl von mehr als 500 CD4-Zellen war protektiv, nicht jedoch eine supprimierte Viruslast.

PrEP, PEP und Therapie in Zeiten von Omicron

Leider hat sich festgesetzt, dass Omicron „nur" milde Verläufe verursacht. Die hohen Sterbefallzahlen in Hongkong im Februar 2022 (höher als Italien 2020 oder Portugal 2021) haben jedoch gezeigt, dass wenn vulnerable Bevölkerungsgruppen nicht geimpft sind, auch mit einer erheblichen Mortalität zu rechnen ist. Auf milde Verläufe ist kein Verlass. Ungeimpfte Krebs-PatientInnen hatten ein mit den Alpha- oder Deltawellen vergleichbares Risiko (Pinato 2022).

Mittlerweile gibt es einige Antikörper und Medikamente wie Molnupiravir (Lagevrio®) und Nirmatrelvir/r (Paxlovid®), die von der Bundesregierung eingekauft wurden und prinzipiell von Apotheken geordert und sogar in Zentren vorgehalten werden

können. Es muss betont werden, dass die weitaus meisten bislang veröffentlichten Studien an ungeimpften Probanden und aus der prä-Omikron-Zeit stammen. Zudem ist gerade die Wirkung der Antikörper stark abhängig von den zirkulierenden Varianten und es steht zu befürchten, dass ihre Wirkung durch neue Mutationen vollständig verloren geht. Aus diesem Grund können aktuell keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen werden, wann Menschen mit HIV eine spezifische Therapie oder Prophylaxe erhalten sollten.
Wir würden eine spezifische COVID-19-Therapie bei einem schweren Immundefekt mit weniger als 200 CD4-Zellen, einem Lebensalter über 60 Jahre und/oder Komorbiditäten empfehlen, und zwar auch unabhängig von vorangegangenen Impfungen. Letztlich bleibt es aber eine Einzelfallentscheidung. Sofern Therapien wie Nirmatrelvir/r oder Molnupiravir zum Einsatz kommen, sind Interaktionen zu beachten, die häufig sind (Lakatos 2022). Bei einer detektierbaren Viruslast ist mit Nirmatrelvir/r Vorsicht geboten, auch weil das niedrig dosierte Ritonavir evtl. zu Resistenzen führen kann.

Kollateralschäden vermeiden

Eine Sorge – auch in Bezug auf die HIV-Versorgung – war von Anfang an der durch die COVID-19-Pandemie verursachte Kollateralschaden. In zahlreichen Ländern, so die Befürchtung, würde die Unterbrechung der Gesundheitsversorgung erhebliche negative Folgen haben, die über den direkten Schaden durch COVID-19 selbst hinausgingen. Lockdown-Maßnahmen und die Furcht vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 würden in mehreren afrikanischen Ländern zu einem deutlichen Rückgang der Versorgung mit ART- und TBC-Medikamenten führen (Jewell 2020). Letztlich sind die Schäden nicht so hoch gewesen wie befürchtet.
Aus London kommen erste Berichte, dass die Rate „später Diagnosen" – die HIV-Infektion wird erst anlässlich einer AIDS-Erkrankung diagnostiziert – während eines Lockdowns deutlich zunimmt (Bell 2021).
Auch hierzulande ist die Versorgung von HIV-PatientInnen in diesen Zeiten nicht immer einfach. Lockdown, aber auch die verständlichen Ängste der Betroffenen nehmen Einfluss auf die Behandlung. Es ist alles daran zu setzen, Therapieunterbrechungen zu vermeiden. Medikamente sollten weder gehortet noch generell Blutuntersuchungen ausgesetzt werden. Allerdings ist Augenmaß gefragt, vor allem

COVID-19 und HIV – Praktische Konsequenzen

- Bislang gibt es keine Hinweise für eine erhöhte (oder reduzierte) Empfänglichkeit für SARS-CoV-2
- Mortalität und Morbidität scheinen insgesamt leicht erhöht zu sein, vor allem bei schwerem Immundefekt und möglicherweise auch bei Virämie – ein weiteres Argument für ART für alle!
- Insgesamt ist das Risiko aber nur moderat erhöht – auch mit HIV ist ein höheres Lebensalter der wichtigste Faktor
- Die ART, sofern erfolgreich, muss nicht umgestellt werden – bislang gibt es keinen (direkten) Wirknachweis gegen SARS-CoV-2
- Alle PatientInnen sollten mit mRNA-Impfstoffen geimpft werden (4 x, Stand Juni 2022), bei CD4-Zellen unter 200 auch öfter (dann auch Titer/Erfolgskontrolle)
- Spezifische Therapien wie Nirmatrelvir/r oder Molnupiravir sollten bei Immundefizienten erwogen werden, zumindest bei weiteren Risikofaktoren
- In Hochinzidenz-Phasen sind Kontrollen und Visiten mitunter verzichtbar, aber Therapiepausen sind zu vermeiden

bei älteren Menschen mit HIV. Im Infektionsmedizinischen Centrum Hamburg werden mittlerweile über 200 PatientInnen betreut, die älter als 70 Jahre sind und bei denen unnötige Risikokontakte unbedingt zu vermeiden sind. Das gilt insbesondere für aufwändige Anfahrten mit öffentlichen Verkehrsmitteln und lange Wartezeiten in engen Wartezimmern. Was kann per Telefon oder Telemedizin erledigt werden? Mögen diese Mittel das vertrauliche direkte Arztgespräch nicht immer ersetzen, so bieten sie dennoch gute Möglichkeiten, diese schwierige Zeit zu überstehen.

Literatur

Antinori A, Cicalini S, Meschi S, et al. Humoral and cellular immune response elicited by mRNA vaccination against SARS-CoV-2 in people living with HIV (PLWH) receiving antiretroviral therapy (ART) according with current CD4 T-lymphocyte count. Clin Infect Dis 2022, 75:e552-e563.

Bell N, Bracchi M, Dalla Pria A, Nelson M, Boffito M. Indirect HIV morbidity and mortality due to COVID-19. Clin Infect Dis. 2021 Feb 13:ciab128.

Bertagnolio S, Thwin SS, Silva R, et al. Clinical features of, and risk factors for, severe or fatal COVID-19 among people living with HIV admitted to hospital: analysis of data from the WHO Global Clinical Platform of COVID-19. Lancet HIV 2022, S2352-3018

Casado JL, Vizcarra P, Vivancos MJ, et al. Low risk of bacterial co-infection, opportunistic diseases, and persistent immunosuppression in people living with HIV and COVID-19. Infection 2022 Mar 31:1-5.

Cele S, Karim F, Lustig G, et al. SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape. Cell Host Microbe 2022, 30:154-162.e5.

Chammartin F, Kusejko K, Pasin C, et al. Determinants of antibody response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 mRNA vaccines in people with HIV. AIDS 2022, 36:1465-1468.

Coburn SB, Humes E, Lang R, et al. Analysis of Postvaccination Breakthrough COVID-19 Infections Among Adults With HIV in the United States. JAMA Netw Open 2022, 5:e2215934.

Corma-Gómez A, Fernández-Fuertes M, García E, et al. Severe immunosuppression is related to poorer immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccines among people living with HIV. Clin Microbiol Infect 2022, S1198-743X(22)00276-2.

Feng Y, Zhang Y, He Z, et al. Immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in people living with HIV-1: a non-randomized cohort study. EClinicalMedicine 2022 Jan;43:101226.

Gaitán-Duarte HG, Álvarez-Moreno C, Rincón-Rodríguez CJ, et al. Effectiveness of rosuvastatin plus colchicine, emtricitabine/tenofovir and combinations thereof in hospitalized patients with COVID-19: a pragmatic, open-label randomized trial. EClinicalMedicine 2022 Jan;43:101242.

Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. HIV Med 2020 Dec 27.

Hoffmann C, Wolf E. Older age groups and country-specific case fatality rates of COVID-19 in Europe, USA and Canada. Infection 2021, 49:111-116.

Jewell BL, Mudimu E, Stover J, et al. Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models. Lancet HIV 2020, 7:e629-e640.

Lakatos B, Kowalska J, Antoniak S, et al. Retrospective evaluation of an observational cohort by the Central and Eastern Europe Network Group shows a high frequency of potential drug-drug interactions among HIV-positive patients receiving treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). HIV Med 2022, 23:693-700.

Lang R, Humes E, Coburn SB, et al. Analysis of Severe Illness After Postvaccination COVID-19 Breakthrough Among Adults With and Without HIV in the US. JAMA Netw Open 2022, 5:e2236397.

Lapointe HR, Mwimanzi F, Cheung PK, et al. People with HIV receiving suppressive antiretroviral therapy show typical antibody durability after dual COVID-19 vaccination, and strong third dose responses. J Infect Dis 2022 Jun 7:jiac229.

Maan I, Paraskevopoulou SM, Cwynarski K, et al. Prolonged SARS-CoV-2 shedding in a person living with advanced HIV and diffuse large B-cell lymphoma: a case report. Infect Dis (Lond) 2022, 54:529-533.

Madhi SA, Moodley D, Hanley S, et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine in people living with and without HIV-1 infection: a randomised, controlled, phase 2A/2B trial. Lancet HIV. 2022, 9:e309-e322

Meiring S, Tempia S, Bhiman JN, et al. Prolonged shedding of SARS-CoV-2 at high viral loads amongst hospitalised immunocompromised persons living with HIV, South Africa. Clin Infect Dis. 2022 Feb 2:ciac077.

Montejano R, de la Calle-Prieto F, Velasco M, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine and Baricitinib for Patients at High Risk of Severe COVID-19: The PANCOVID Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2022 Jul 30:ciac628.

Nomah DK, Reyes-Urueña J, Díaz Y, et al. Impact of tenofovir on SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among people living with HIV: a propensity score-matched study. J Antimicrob Chemother 2022 Jun 9:dkac177.

Nomah DK, Reyes-Urueña J, Díaz Y, et al. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study. Lancet HIV 2021, 8:e701-e710.

Parienti JJ, Prazuck T, Peyro-Saint-Paul L, et al. Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine on nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral load burden amongst outpatients with COVID-19: A pilot, randomized, open-label phase 2 trial. EClinicalMedicine 2021, 38:100993.

Pinato DJ, Aguilar-Company J, Ferrante D, et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. Lancet Oncol 2022, S1470-2045(22)00273-X.

Polo R, García-Albéniz X, Terán C, et al. Daily tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and hydroxychloroquine for pre-exposure prophylaxis of COVID-19: a double-blind placebo-controlled randomized trial in healthcare workers. Clin Microbiol Infect 2022, S1198-743X(22)00370-6.

RKI. Epidemiologisches Bulletin 2022, 40, 6. Oktober 2022 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/40_22.pdf?__blob=publicationFile

Rosenthal EM, Rosenberg ES, Patterson W, et al. Factors associated with SARS-CoV-2-related hospital outcomes among and between persons living with and without diagnosed HIV infection in New York State. PLoS One 2022, 17:e0268978.

Speich B, Chammartin F, Abela IA, et al. Antibody response in immunocompromised patients after the administration of SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 or mRNA-1273: A randomised controlled trial. Clin Infect Dis. 2022 Mar 2:ciac169.

Spinicci M, Mazzoni A, Borchi B, et al. AIDS patient with severe T cell depletion achieved control but not clearance of SARS-CoV-2 infection. Eur J Immunol 2022, 52:352-355.

Tesoriero JM, Swain CE, Pierce JL, et al. COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State. JAMA Netw Open 2021, 4:e2037069

Wang Y, Xie Y, Hu S, et al. Systematic Review and Meta-Analyses of The Interaction Between HIV Infection And COVID-19: Two Years' Evidence Summary. Front Immunol 2022 May 10;13:864838.

Wong NS, Wong BCK, Chan JMC, et al. Surrogate neutralization responses following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination in people with HIV: comparison between inactivated and mRNA vaccine. AIDS 2022, 36:1255-1264.

Yang X, Sun J, Patel RC, et al. Associations between HIV infection and clinical spectrum of COVID-19: a population level analysis based on US National COVID Cohort Collaborative (N3C) data. Lancet HIV 2021, 8:e690-e700.

Yousaf M, Hameed M, Alsoub H, Khatib M, Jamal W, Ahmad M. COVID-19: Prolonged viral shedding in an HIV patient with literature review of risk factors for prolonged viral shedding and its implications for isolation strategies. Clin Case Rep 2021, 9:1397-1401.

13. HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen

STEFAN ESSER

Epidemiologie

Eine sexuell übertragbare Infektion (STI) kommt selten allein. Alle STIs sind bei HIV-Infizierten häufiger, jede begünstigt die Übertragung von HIV oder anderer venerologischer Infektionen. Die frühzeitige Diagnose und die rechtzeitige konsequente Therapie reduzieren die Weiterverbreitung. Auch asymptomatischen sexuell aktiven Menschen, die häufig mit vielen Personen Sex haben, sollte ein STI-Screening angeboten werden, das stets alle Körperöffnungen (oral, genital, anal) einschließt (Spornraft-Ragaller 2015, DAIG 2018). Bei STIs sollten auch SexualpartnerInnen aufgeklärt, untersucht und, wenn nötig, behandelt werden. Bis zur Abheilung sollte auf Sex verzichtet oder zumindest ein angemessener Schutz von SexpartnerInnen eingehalten werden. Mit gebührendem Abstand zum Therapieabschluss sollte eine Kontrolluntersuchung die Ausheilung sichern.

Von der WHO wird allein die Inzidenz bakterieller STIs und der Trichomoniasis (ohne Mycoplasmen) weltweit auf 376 Millionen Neuinfektionen jährlich geschätzt (WHO 2021, Rowley 2019). STI nehmen seit 2000 in Deutschland besonders bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) deutlich zu (RKI 2018). Neue Möglichkeiten zur Vermeidung von HIV-Übertragungen (PrEP, TasP) und die Behandelbarkeit der HIV-Infektion haben die Angst vor AIDS gemindert und zu einem deutlichen Rückgang beim Kondomgebrauch geführt.

Seit Einführung der PrEP und des begleitenden STI-Screenings (DAIG 2018, EACS 2019) steigt die Zahl der diagnostizierten STI weiter. Internationale Studien beobachten einen weiteren Rückgang des Kondomgebrauchs und höhere STI-Raten bei PrEP-Gebrauchern (Molina 2017, Serpa 2019). In Deutschland fanden sowohl die MSM-Screening-Studie des Robert-Koch-Instituts (Chlamydien 9 %, Gonokokken 10 %, Mycoplasmen 17 %) als auch die BRAHMS-Studie (Chlamydien 13 %, Gonokokken 10 %, Mycoplasmen 19 %, Syphilis 4 %) hohe bakterielle STI-Prävalenzen bei MSM, und zwar unabhängig vom HIV-Status. Am häufigsten wurden STI rektal nachgewiesen. Die meisten STI waren asymptomatisch (Jansen 2018, Streeck 2019). In der aktuellen PrEP-Evaluation für das Bundesministerium für Gesundheit konnte für Deutschland bisher kein Anstieg der Inzidenz seit der PrEP-Einführung beobachtet werden, wobei die Zahlen in Anbetracht der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt beurteilbar sind (RKI 2022). Bei nachgewiesener STI empfehlen Leitlinien die Behandlung der SexualpartnerInnen der letzten 6 Monate – im Zweifelsfall auch ohne vorherige Testung (DSTIG 2016+2019).

Chancen und Risiken der PrEP hinsichtlich der STI werden kontrovers diskutiert. So werden über die PrEP Menschen mit hohem HIV- und STI-Risiko erreicht, die bisher oft nicht medizinisch angebunden waren; zudem könnte die STI-Früherkennung und Behandlung langfristig Inzidenz, Prävalenz und Resistenzentwicklung reduzieren (Scott 2016, Werner 2018). Andere ExpertInnen bezweifeln dies jedoch und befürchten vielmehr eine Zunahme resistenter Erreger durch den verstärkten Einsatz von Antibiotika (Tsoumanis 2018). Wie oft, wo und auf welche Erreger gescreent werden soll, ist weiter umstritten (Kenyon 2019).

In IPERGAY-Studie wurden 232 MSM offen randomisiert, eine anlassbezogene Postexpositionsprophylaxe (PEP) mit Doxycyclin 200 mg einmalig einzunehmen, und zwar innerhalb von 24 Stunden nach „riskantem" Sex (Molina 2018). Nach 9 Monaten waren 28 neue bakterielle STI aufgetreten, im Vergleich zu 49 im Kontrollarm. Während die Zeit bis zum ersten Auftreten einer neuen Syphilis oder einer frischen

Chlamydien-Infektion durch die PEP verzögert wurde, blieb die Gonorrhoe unbeeinflusst. Untersuchungen zu Mykoplasmen, Resistenzentwicklung und Mikrobiom-Veränderungen stehen aus. Insgesamt lag die mediane, monatliche Doxycyclin-Dosis im PEP-Arm bei 680 mg.

Noch immer sind viele Menschen in Deutschland nicht gegen sexuell übertragbare Erreger wie Humane Papillomviren (Wojcinski 2021) oder Hepatitis A- und B-Viren (RKI 2017) geimpft. Durch den unkontrollierten Antibiotika-Einsatz schreitet die Resistenzentwicklung vor allem bei *Neisseria gonorrhoeae* und *Mycoplasma genitalium* weiter fort (Unemo 2017). Häufig werden STI und HIV-Infektionen in Deutschland erst spät erkannt. Eine Sexualanamnese gehört nicht zur ärztlichen Routineversorgung und wird nicht selten von allen Beteiligten als peinlich empfunden. Aus Scham und Angst vor Diskriminierung stellen sich einige Menschen mit STI spät oder gar nicht vor. Viele STI verlaufen (lange) symptomlos bzw. symptomarm (Heiligenberg 2012) und rufen manchmal erst nach Jahren Beschwerden hervor, die nicht mit einer sexuell übertragbaren Erkrankung (STD, sexually transmitted disease) assoziiert werden. Eine (zu) spät diagnostizierte STI kann bleibende Schäden verursachen, die von Unfruchtbarkeit über rheumatoide und neurologische Erkrankungen, Sepsis bis zur Todesfolge reichen. Solange eine STI nicht diagnostiziert und behandelt wurde, wird diese weiter auf SexualpartnerInnen übertragen.

Die Inzidenz der Syphilis hat sich auch in Deutschland vor allem bei MSM in den letzten Jahren vervielfacht, erreichte 2019 einen Höchststand (Jansen 2020) und ging 2020 (7.374) erstmals wieder leicht zurück (6,9 %) (RKI 2020). Ausbrüche von Lymphogranuloma venereum (LGV), lange eine vorwiegend in den Tropen und Subtropen epidemische STI, werden immer wieder in europäischen Großstädten beobachtet (RKI 2003+2005). Auch Infektionen, die bisher nicht zu den klassischen Geschlechtskrankheiten gezählt wurden, wie Hepatitis A und C (Larson 2011, Obermeier 2011, RKI 2017) oder auch Shigellen (RKI 2005, Aragón 2007, Daskalakis 2007, Braam 2022) werden regional gehäuft bei MSM in Großstädten diagnostiziert.

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern gehören Infektionen mit Humanen Papillomviren (HPV) zu den am häufigsten sexuell übertragenen Erregern. Während diese in der Allgemeinbevölkerung meist symptomlos ausheilen, persistieren sie häufig bei HIV-Infizierten und verursachen Condylomata acuminata, oder Präkanzerosen, sog. intraepitheliale Neoplasien, aus denen sich invasive Karzinome entwickeln können. Neben Zervixkarzinomen werden bei HIV-Infizierten zunehmend Analkarzinome und deren Vorstufen diagnostiziert (Esser 2015).

Auch asymptomatischen HIV-Infizierten sollten aktiv STI-Screenings angeboten und weiter Kondomgebrauch empfohlen werden, was am effektivsten gegen alle STIs schützt (Esser 2011, Heiligenberg 2012). Bisher HIV-negativen PatientInnen mit STI sollte ein HIV-Test und eine PrEP-Beratung angeboten werden. Im Folgenden werden die wichtigsten STI ausführlicher besprochen. Auch die Affenpocken wurden kurzfristig eingefügt. STI wie Hepatitis B und C, aber auch Herpes simplex, vulvovaginale Candidiasis oder bakterielle Vaginosen sowie HPV-assoziierte Neoplasien werden an anderer Stelle beschrieben.

Literatur

Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. Clin Infect Dis 2007, 44:327-34.

Braam JF, Bruisten SM, Hoogeland M, et al. Shigella is common in symptomatic and asymptomatic men who have sex with men visiting a sexual health clinic in Amsterdam. Sex Transm Infect 2022 Feb 11.

Daskalakis DC, Blaser MJ. Another perfect storm: Shigella, men who have sex with men, and HIV. Comment on Clin Infect Dis 2007, 44:327-34.

DAIG 2018 https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-hiv-praeexpositionsprophylaxe

DSTIG 2016: https//www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-005l_S2k_Chlamydia-trachomatis_Infektionen_2016-12.pdf

DSTIG 2019: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf

EACS 2019 http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

Esser S. Erkrankungen im Wechselspiel mit HIV STDs: Freund und Helfer von HIV (STDs, mit HPV und Einfluss auf Viruslast): 5. DÖAK 2011 Hannover (INV 14)

Esser S, Kreuter A, Oette M, et. al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. J Dtsch Dermatol Ges 2015, 13:1302-19.

Heiligenberg M, Rijnders B, Schim van der Loeff MF, et al. High prevalence of sexually transmitted infections in HIV-infected men during routine outpatient visits in the Netherlands. Sex Transm Dis 2012, 39:8-15.

Jansen K, et al. Robert Koch Institut; 63. Deutscher STI-Kongress, 6-9.6.2018 Bochum, Deutschland, AV42

Jansen K. Syphilis in Deutschland im Jahr 2019 – Neuer Höchststand von Infektionen. Epid Bull 2020; 49:3-13

Kenyon C. Toward a Set of Criteria to Decide Which STIs to Screen for in PrEP Cohorts. Front Public Health 2019, 7:154

Larsen C, Chaix ML, et al. Gaining Greater Insight into HCV Emergence in HIV-Infected Men Who Have Sex with Men: The HEPAIG Study. PLoS One 2011, 6:e29322.

Molina JM, Charreau I, et al; ANRS IPERGAY Study Group. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. Lancet HIV 2017, 4:e402-e410.

Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis 18:308-317.

Obermeier M, Ingiliz P, Weitner L, et al. Acute hepatitis C in persons infected with the human immunodeficiency virus (HIV): the „real-life setting" proves the concept. Eur J Med Res 2011, 16:237-42.

Serpa JA, Huynh GN, Nickell JB, et al. HIV Pre-Exposure Prophylaxis and Increased Incidence of Sexually Transmitted Infections in the US. CID 2019, Jul 8

Scott HM, Klausner JD. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. AIDS Res Ther 2016 Jan 19;13:5.

Tsoumanis A, Hens N, Kenyon CR. Is screening for chlamydia and gonorrhea in men who have sex with men associated with reduction of the prevalence of these infections? A systematic review of observational studies. Sex Transm Dis 2018, 45:615–22.

Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 30. März 2017 / Nr. 13 Hepatitis-A Impflücken bei Männern, die sex mit Männern haben:120

Robert Koch Institut. Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. Epid Bull 25.Februar 2005/ Nr.8 S60-63

Robert Koch Institut. Lymphogranuloma-venereum-Ausbrüche bei homosexuellen Männern in Europa und Nordamerika – aktueller Stand. Epid Bull 25.Februar 2005/ Nr.8 S65-66

Robert Koch Institut. Zum gehäuften Auftreten von Lymphogranuloma venereum im Jahr 2003. Epid Bull 18.Juni 2004/ Nr.25 S197-98

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/EvE-PrEP_Kurzbericht.pdf?__blob=publicationFile

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2020.pdf?__blob=publicationFile

Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ 2019, 97:548-562P.

Spornraft-Ragaller P, Boashie U, Esser S. Sexually transmitted infections of the anorectal region. Hautarzt 2015, 66:430-8.

Streeck H Janssen K, Crowell TA, et al. Prospective, multicenter study to assess point prevalence, incidence and recurrence of STIs in men who have sex with men in Germany (BRAHMS study). 10th IAS Mexico. TUPDC0106

Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and Mycoplasma genitalium. Nat Rev Urol 2017, 14:139-152.

Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. PLoS One 2018, 13:e0208107

Wojcinski M. 14 Jahre HPV-Impfung: was haben wir erreicht? [14 years of HPV vaccination: what has been achieved?] Gynakologe 2021;1-9.

Syphilis (Lues)

Die Syphilis wird durch *Treponema pallidum (T. p.)* verursacht, einem Bakterium aus der Familie der Spirochaetaceae. Treponemen werden am häufigsten durch direkte sexuelle Kontakte übertragen und dringen dabei durch Mikroläsionen der Schleimhaut oder Haut ein. Selbst Küssen kann ansteckend sein. Bei einem einmaligen ungeschützten sexuellen Kontakt beträgt das Übertragungsrisiko zwischen 30 und 60 %. Hämatogene oder kongenitale Übertragungen sind in Deutschland selten.

Klinik

Die Inkubationszeit beträgt meistens 14–24 Tage. Etwa 40–50 % der Infektionen verlaufen symptomlos oder heilen spontan aus. Bei persistierender Infektion entwickelt sich eine chronisch progrediente, in Stadien verlaufende Systemerkrankung mit Befall verschiedener Organsysteme. Diese Stadien können jedoch auch übersprungen oder wiederholt werden. Während der symptomatischen Stadien der **Frühsyphilis** (Lues I und II) ist das Übertragungsrisiko einer Infektion am höchsten. In den asymptomatischen frühen (<1–2 Jahre nach der Infektion) und späten (>1–2 Jahre nach der Infektion) **Latenzphasen** ist die Ansteckungsfähigkeit einer Syphilis umstritten oder nur gering. Die symptomatischen **Spätstadien** (Lues III und IV: 2–50 Jahre post infectionem) gelten als nicht mehr infektiös (Ghanem 2020, Schöfer 2020).

Syphilis I (Primärsyphilis): 2–3 Wochen nach der Infektion tritt an der Inokulationsstelle der Primäraffekt mit Ulcus durum (Harter Schanker, Erosivschanker) auf. Dieses schmerzlose, derbe Geschwür mit infiltriertem Randsaum, aus dem sich ein klares treponemenreiches Reizsekret gewinnen lässt, wird im Abflussgebiet begleitet von einer meist einseitigen, derben Lymphadenitis, dem Bubo. Unbehandelt heilt der Primärkomplex nach 4–6 Wochen spontan ab.

Syphilis II (Sekundärsyphilis): Nach 4 Wochen bis 6 Monaten treten in Intervallen variable Allgemeinsymptome auf, darunter Lymphknotenschwellungen und Symptome an verschiedenen Organen. Die klinische Vielfalt der häufigen Syphilide an Haut und Schleimhäuten reicht von Exanthemen typischerweise mit palmoplantarer Beteiligung, Roseolen, über Alopecia syphilitica, Plaques muqueuses, Angina specifica, Condylomata lata genital und perianal, sowie Pigmentveränderungen (Leucoderma specificum) bis hin zur Lues maligna. Nicht selten treten ansteigende Leberwerte und eine okuläre Beteiligung als Episcleritis oder Iritis auf. Sehfeldausfälle, Schwindel und Hörverlust weisen auf eine Hirnnervenbeteiligung hin. Kopfschmerzen können für eine frühsyphilitische Meningitis cerebrospinalis sprechen. Bei der syphilitischen Meningitis treten Hirnnervenparesen, intrakranielle Drucksteigerung und weitere neurologische Symptome auf. HIV-Infizierte mit fortgeschrittenem Immundefekt entwickeln öfter und rascher eine frühe Neurosyphilis, weshalb bei entsprechenden Symptomen eine Liquorpunktion empfohlen wird.

Syphilis latens seropositiva: In den klinisch symptomlosen Latenzstadien bleibt die Syphilis serologisch nachweisbar und ein Rezidiv oder Fortschreiten möglich.

Syphilis III (Tertiärsyphilis): Jahre nach der Erstinfektion können Gummen auftreten, die als tuberöse oder granulomatöse Veränderungen mit der Tendenz zur Ulzeration und narbiger Abheilung jedes Organ befallen können. Granulomatöse Gefäßveränderungen können zur Mesaortitis lucia mit Aneurysmen und bei Hirngefäßbeteiligung zur Lues cerebrospinalis führen. Auch das vermehrte Auftreten cerebraler Insulte wurde bei Syphilis beobachtet.

Syphilis IV (Quartäre Syphilis): Ohne Behandlung kann nach Jahren eine späte Neurosyphilis auftreten (RKI 2022). Mehrere Formen kommen vor. Bei der Tabes dorsalis imponieren einschießende Schmerzen, sensorische Ataxie, reflektorische

Pupillenstarre (Argyll-Robertson-Zeichen) und Optikusatrophie. Bei der progressiven Paralyse dominieren Symptome wie Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderungen, Sprachstörungen, Krämpfe, Demenz sowie apoplektische Insulte. Eine unbehandelte progressive Paralyse führt innerhalb von 4 bis 5 Jahren zum Tode.

Konnatale Syphilis: Die diaplazentare Übertragung erfolgt in der Regel im 4.–5. Schwangerschaftsmonat. Abhängig vom Luesstadium der Schwangeren kommt es entweder zu Abort bzw. Totgeburt oder zur Lues connata des Säuglings mit den beiden Verlaufsformen Lues connata präcox und tarda: Beim Säugling sind die wesentlichen Symptome der **Lues connata praecox** die Rhinitis syphilitica (Coryza syphilitica), interstitielle Hepatitis, Encephalomeningitis mit Hydrocephalus communicans hypersecretorius, sowie die Parrot-Pseudoparalyse (ulnare Epiphysenlösung durch eine Osteochondritis syphilitica). Die typischen Stigmata der **Lues connata tarda** (ab dem 3. Lebensjahr) sind: Sattelnase, Parrot-Furchen und Hutchinson-Trias: Tonnenzähne, Keratitis parenchymatosa und Innenohrschwerhörigkeit.
Bei HIV-Infizierten zeigt die Syphilis häufiger ungewöhnliche Manifestationen und foudroyante Verläufe wie die Lues maligna (Gregory 1990, Tucker 2009). Reaktivierungen sowie kürzere Latenzperioden zu den Spätstadien inkl. der Neurosyphilis kommen ebenso vor wie Symptome mehrerer Stadien nebeneinander. Bei 20 % der Koinfizierten konnte bereits während der Frühsyphilis eine Neurosyphilis mittels Liquorpunktion unabhängig von der klinischen Symptomatik diagnostiziert werden (Esser 2011). Die Indikation zur Liquorpunktion besteht bei Koinfizierten mit Verdacht auf eine Neurosyphilis, bei schlechterem Ansprechen auf eine Syphilis-Therapie und ungeklärten Rezidiven/Reaktivierungen, bei niedrigen CD4-Zellen (<350 Zellen/µl), bei nachweisbarer HI-Viruslast, fehlender ART sowie bei neuropsychiatrischen Symptomen einschließlich Hirnnervenbeteiligung, einer Spätsyphilis, einer Syphilis connata und deutlich erhöhten VDRL-Titern im Serum (>1:64) (Marra 2004, Ghanem 2020, Schöfer 2020, AWMF 2020).

Diagnostik

Bei Verdacht auf einen Primäraffekt ist die Serologie meist noch negativ. Im Reizsekret aus dem Ulcus durum kann der Erreger direkt nachgewiesen werden. Bei der aufwendigen Dunkelfeldmikroskopie des Nativpräparates fallen silbern leuchtende, spiralförmige Treponemen durch ihre Rotations- und Knickbewegungen auf.
Als erste serologische Reaktion treten IgM-Antikörper auf (Suchtest und Lipoid-Antikörpernachweis noch negativ!). Bei HIV-PatientInnen ist die Syphilis-Diagnostik oft erschwert. Die Gründe dafür sind nicht nur die gelegentlich unspezifische Klinik und der atypische Verlauf, sondern auch unzuverlässige Screening-Tests und atypische Luesserologien wie ein späterer IgM-Abfall, schwankende VDRL-Titer (Veneral-Disease-Research-Laboratory-Test, Nachweis von Phospholipid-Antikörpern). Möglicherweise kann die quantitative PCR die Diagnose und das Monitoring der Behandlung bei der Frühsyphilis in Zukunft erleichtern. Wegen möglicher Überlappung der Krankheitsstadien sollte jeder Fall mit serologischem Nachweis klinisch neurologisch beurteilt werden. Die Indikation zur Liquorpunktion ist bei neurologischen Symptomen großzügig zu stellen, da sie therapeutische Konsequenzen hat. Interpretation der Liquorbefunde bei Koinfizierten sollte ITpA-Index (Intrathekal-produzierte Treponema-pallidum Antikörper: TPHA-Titer im Liquor: TPHA-Titer im Serum x IgG im Liquor: IgG im Serum), Parameter einer Schrankenstörung, den Nachweis einer lymphomonozytären Pleozytose und neurologische Symptome berücksichtigen und durch ExpertInnen erfolgen (AWMF 2020, Schöfer 2020).

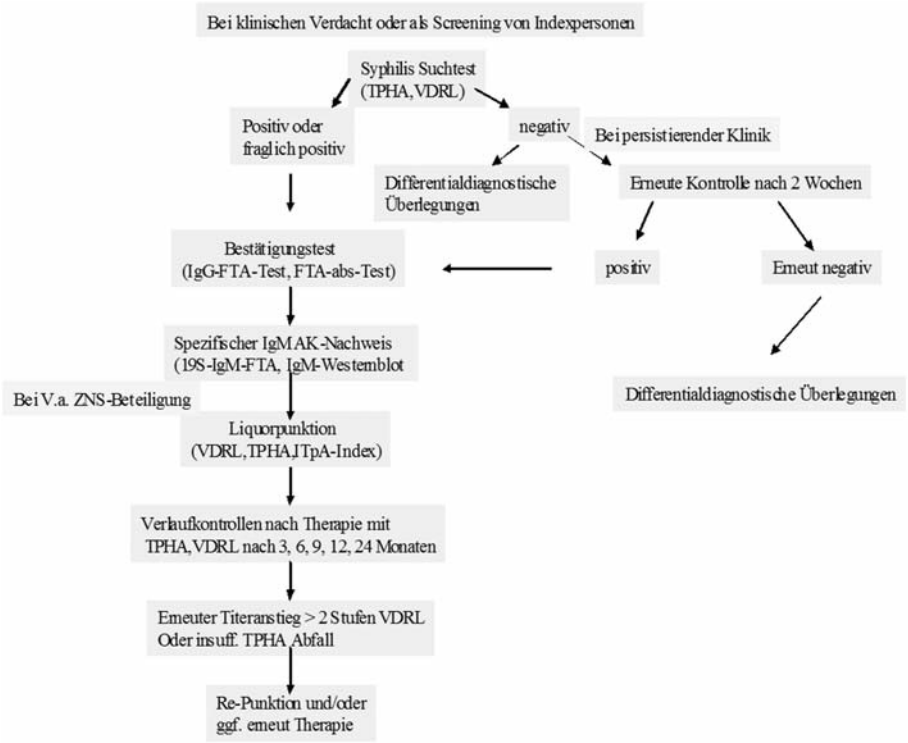


Abbildung 1: Diagnostik-Algorithmus bei Verdacht auf eine Lues-Infektion

Interpretation der Luesserologie bei HIV-Infizierten

Die Luesserologie basiert auf **treponemenspezifischen Suchtests**. Dies sind TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest), TPPA (Treponema-pallidum-Partikel Agglutinationstest) oder EIA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Im positiven Falle folgen treponemenspezifische **Bestätigungstests** wie IgM-ELISA, IgM- und IgG-Westernblot oder 19-S-IgM-FTA-abs (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest). Bei einem reaktiven 19-S-IgM-FTA-Abs-Test bei bisher unbehandelten oder eine erneute Reaktivität des Tests bei behandelten PatientInnen (Lues non satis curata) besteht immer Behandlungsbedarf.

Falsch-negative Testergebnisse können durch eine inadäquate Antikörperproduktion oder durch Unterdrückung der IgM-Produktion bei sehr hohen IgG-Spiegeln auftreten. Im Zweifel sollten daher spezifische Tests wie FTA-ABS veranlasst werden, wenngleich auch bei diesen falsch negative Ergebnisse vorkommen. Bei positiven treponemenspezifischen Test ist zusätzlich eine (quantitative) Ausgangsbestimmung der **nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter** (Lipoidantikörper, z. B. VDRL-Test oder KBR) vor Therapieeinleitung erforderlich (AWMF 2020, Schöfer 2020). Diese korrelieren mit der Erkrankungsaktivität der Syphilis. Extrem hohe VDRL-Antikörpertiter können über eine Störung des Antigen-Antikörper-Gitternetzwerkes als Prozonenphänomen zu falsch negativen Testergebnissen führen (Smith 2004). Umgekehrt sind falsch positive VDRL-Tests aufgrund der bei HIV-Infektion oft unspezifischen B-Zell-Aktivierung und bei anderen Koinfektionen und Komorbiditäten möglich (Paul 2021).

Diagnostik-Algorithmus bei Verdacht auf eine Syphilis-Infektion

Je länger eine unbehandelte Syphilis bestanden hat, desto langsamer normalisieren sich die serologischen Befunde nach Therapie. Bei HIV-Infizierten kann der IgM-Test selbst nach erfolgreicher Syphilistherapie noch Jahre reaktiv bleiben. Der Therapieerfolg wird dann nur durch einen deutlichen Titerabfall der nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter (Reduktion des VDRL um mindestens zwei Titerstufen innerhalb von drei Monaten) angezeigt. Steigen abgefallene Aktivitätsparameter wieder an, besteht der Verdacht einer Re-Infektion oder einer Reaktivierung: Eine serologische Differenzierung ist dabei nicht möglich! Da die Aktivitätsparameter unspezifisch sind, verändern sich diese häufig bei HIV-Infizierten oder verlaufen atypisch, vor allem bei zusätzlichen Infekten, intravenösem Drogengebrauch und Schwangerschaft (Geusau 2005, Paul 2021). Fehlinterpretationen angestiegener Aktivitätsparameter können zu überflüssigen Therapien führen. Bei wiederholten Reaktivierungen sollte eine Neurosyphilis mittels Liquorpunktion ausgeschlossen werden.

Therapie

Die Generationszeit von Treponema pallidum beträgt 30–33 Stunden, eine Therapiedauer mit treponemiziden Spiegeln sollte 10–11 Tage nicht unterschreiten. Die parenterale Gabe von Penicillin ist in allen Stadien Therapie der Wahl, nur die Dosierung und Dauer richten sich nach dem Stadium. Penicillin-Resistenzen sind bisher nicht bekannt. Bei einer Frühsyphilis reicht auch bei HIV-Infizierten die einmalige Gabe von Benzathinpenicillin 2,4 Mio. IE i.m. (Tardocillin® oder Pendysin®: je 1 Ampulle zu je 1,2 Mio i.m. in jede Gesäßhälfte). Die Spätsyphilis wird mit Injektionen in wöchentlichen Abständen über mindestens 3 Wochen behandelt (AWMF 2020, Schöfer 2020). Auch bei unklarem Infektionszeitpunkt sollte über drei Wochen behandelt werden.

Bei Penicillin-Unverträglichkeit werden Doxycyclin 2 x 100 mg per os, oder Ceftriaxon (i.m., i.v.) empfohlen. Aufgrund zunehmender Resistenzen sollten Makrolide nicht mehr eingesetzt werden (Lukehart 2004, Stamm 2016, Ndeikoundam Ngangro 2019). In Fällen, in denen Benzathinpenicillin G nicht verfügbar oder geeignet ist, empfehlen DSTIG, DAIG und DAGNÄ folgende Ausweichtherapien: Bei Frühsyphilis täglich Ceftriaxon 2 g i.v. (als Kurzinfusion, 30 min) über 10 Tage, bei Spätsyphilis über 14 Tage. In Ausnahmefällen kommt als dritte Wahl Doxycyclin 2 x 100 mg (nicht bei Schwangeren und Kindern <8 Jahren) in Betracht, das bei der Frühsyphilis über 14 Tage, bei der Spätsyphilis über 28 Tage gegeben werden sollte (AWMF 2020, Schöfer 2020). Eine gute Adhärenz ist dabei dringend notwendig – nur kurzzeitig ineffektive Medikamentenspiegel bedeuten, dass die Therapie erneut von vorne begonnen werden muss. Die gleichzeitige Einnahme mit Milchprodukten und intensive Lichtexpositionen sind zu vermeiden.

Eine Neurosyphilis wird wie eine Syphilis mit Hirnnervenbeteiligung mit 3 x 10 Mio. IE oder 6 x 5 Mio. IE Penicillin G intravenös über 21 Tage behandelt. Bei Penicillin-Unverträglichkeit kann eine Neurosyphilis auch mit Ceftriaxon 2 g einmal täglich intravenös für ca. 10-21 Tage nach einer einmaligen Initialdosis von 4 g Ceftriaxon behandelt werden (AWMF 2020, Schöfer 2020) .

Kreuzallergien (<10 %) zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind möglich. Als Alternative gilt dann Doxycyclin 2 x 100 mg/täglich. In spezialisierten Zentren kann trotz vermuteter Penicillin-Allergie ein kontrolliertes Penicillin-Hardening (Gewöhnung) unter stationären Bedingungen (Reanimationsbereitschaft) bis zur therapeutischen Volldosis durchgeführt werden.

Zu Beginn einer Syphilisbehandlung sollte – unabhängig vom Stadium – die Jarisch-Herxheimer-Reaktion von einer Penicillinallergie abgegrenzt werden. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion wird in Abhängigkeit vom Stadium der Lues bei knapp 20 % innerhalb der ersten 48 Stunden nach der ersten Antibiotikagabe beobachtet. Durch die Freisetzung pyrogener, vasoaktiver Endotoxine infolge des raschen Zerfalls von Bakterien können Exantheme und grippeartige Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen auftreten. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion kann durch eine einmalige Gabe von 0,5–1 mg/kg KG Prednisolon per os oder intravenös vor der ersten Antibiotika-Gabe verhindert oder zumindest in ihrer klinischen Ausprägung deutlich reduziert werden (AWMF 2020, Schöfer 2020).
Der Therapieerfolg wird klinisch und serologisch 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Behandlungsende überprüft. Er zeigt sich durch das Abheilen klinischer Symptome und einen deutlichen Titerabfall der nicht treponemenspezifischen Aktivitätsparameter (Reduktion des VDRL mindestens zwei Titerstufen innerhalb von drei Monaten). Ein Wiederanstieg kann eine behandlungsbedürftige Re-Infektion oder Reaktivierung bedeuten. Dies wird angenommen, wenn die serologischen Titer gegenüber dem Ausgangswert nach Therapieende um mehr als zwei Titerstufen ansteigen. Selbst bei HIV-Infizierten sollte nach erfolgter suffizienter Therapie spätestens nach zwei Jahren der IgM-Test nicht mehr reaktiv sein (Vehring 2021). Wenn der IgM-Test einmal nicht mehr reaktiv war, bedeutet eine erneute Reaktivität eine behandlungsbedürftige Re-Infektion oder Reaktivierung – siehe oben (AWMF 2020, Schöfer 2020).
Trotz Nachweis von Treponemenantikörpern besteht weder nach Ausheilung noch nach erfolgreicher Behandlung eine Immunität. Eine erneute Ansteckung ist unmittelbar nach Absinken der Antibiotikaspiegel möglich!
Die Syphilis ist in Deutschland die einzige meldepflichtige, bakterielle STI. Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG § 7 Abs. 3) muss die Laborleitung den direkten und indirekten Nachweis nichtnamentlich an das Robert-Koch-Institut melden. Einsendende ÄrztInnen sind verpflichtet, das Labor bei den abgefragten Informationen zu unterstützen.

Literatur

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-101l_S1_Neurosyphilis_2020-06.pdf

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-002l_S2k_Diagnostik_Therapie_Syphilis_2020_06_1_01.pdf

Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M et al. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. J Am Acad Dermatol 2000, 43: 409-32.

Esser S, Riehemann A, Jablonka R, et al. Diagnosis of Early Neurosyphilis (NSI) by Cerebrospinal Fluid (CSF) in HIV-infected Patients with Primary (LI) or Secondary (LII) Syphilis-Infection (SI). Abstract H1-1396, 51st ICAAC 2011, Chicago.

Geusau A, Kittler H, Hein U, Dangl-Erlach E, Stingl G, Tschachler E. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. Int J STD AIDS 2005, 16:722-6.

Ghanem KG, Ram S, Rice PA. N Engl J Med 2020, 382:845-854

Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with HIV infection. J Am Acad Derm 1990, 6:1061-67.

Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland. N Engl J Med 2004, 351:154-8.

Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. Clin Infect Dis 2000; 30:540-4.

Marra CM, Maxwell CL,Tantalo L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? CID 2004 38:1001-6.

Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London, 2008. http://www.bashh.org/documents/1316/1316.pdf

Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Uk national guidelines on the management of syphilis 2008. www.guideline.gov/content.aspx?id=14277

Ndeikoundam NN, Viriot D, Fournet N, et al. Bacterial sexually transmitted infections in France: recent trends and patients' characteristics in 2016. Euro Surveill 2019 Jan;24.

Paul G, Wesselmann J, Adzic D, et al. Predictors of serofast state after treatment for early syphilis in HIV-infected patients. HIV Med 2021, 22:165-171.

Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. Sex Transm Dis 2005, 32: S4-S10.

Plettenberg A, Bahlmann W, Stoehr A, Meigel W. Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten. DMW 1991, 116: 968-72.

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Syphilis.html

Schöfer H, Endres M, Esser S, et al. Diagnosis and treatment of syphilis: Update of the S2k guidelines 2020 of the German STI Society (DSTIG) in cooperation with the following specialist societies: DAIG, dagnä, DDG, DGA, DGGG, DGHM, DGI, DGN, DGPI, DGU, RKI. Hautarzt 2020, 71:969-999.

Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent Treponema pallidum, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by HIV type1. J Inf Dis 2000, 181: 283-93.

Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. South Med J 2004, 97:379-382.

Stamm LV. Syphilis: Re-emergence of an old foe.Microb Cell 2016, 27:363-370.

Taiwan HIV and Syphilis Study Group, Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of Benzathine Penicillin in treatment of early syphilis in HIV-infected Patients: Multicenter, prospective oberservational study in Taiwan. Abstract 872, 20th CROI 2013, Atlanta.

Tucker JD, Shah S, Jarell AD, et al. Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. Sex Transm Dis 2009, 36:512-4

Vehring J, Sammet S, Heintschel von Heinegg E, et al. Der Hautarzt Jg. 72 (2021) Nr. Supplement 1, S. S5 – S6. Infection Jg. 49 (2021) Nr. Suppl. 1, S. 40.

Gonorrhoe (Tripper)

Die Gonorrhoe wird durch gramnegative Diplokokken *Neisseria gonorrhoeae* verursacht. Diese weltweit verbreiteten Bakterien entwickeln regional wechselnde Resistenzen. Sie befallen typischerweise die Schleimhäute von Urogenitaltrakt, Rektum, Rachen und Augen und werden fast ausschließlich sexuell übertragen (Ausnahme Neugeborenenkonjunktivitis). Die Inkubationszeit liegt bei 2–10 Tagen. Auch wenn bundesweit keine Zahlen zur Inzidenz erhoben werden, zeigt die Entwicklung in Sachsen, dem einzigem Bundesland mit Meldepflicht, eine Verzehnfachung der Neuinfektionen in den letzten 20 Jahren.

Klinik

Bei Männern sind primäre Symptome einer Urethritis häufiger Harndrang, Brennen beim Wasserlassen und Schmerzen in der Harnröhre. Charakteristisch ist der „Bonjour-Tropfen“, eitriger Fluor aus der Harnröhre nach mehreren Stunden Miktionskarenz, der sich leicht ausstreichen lässt. Begleitend besteht häufig eine Balanitis. Unbehandelt kann eine Gonorrhoe zu einer Prostatitis führen. Symptome können Brennen am Ende der Miktion, Schmerzen im Dammbereich und eine Vergrößerung der Prostata sein. Eine weitere Komplikation ist die Epididymitis. Bei Frauen verläuft die Gonorrhoe meist asymptomatisch. Nur bei Mädchen vor der Pubertät ist eine vaginale Besiedlung möglich. Eine Beteiligung der Zervix und der Adnexen kann zu Peritonitis und „pelvic inflammatory disease“ führen.
Extragenital manifestiert sich die Gonorrhoe als Pharyngitis oder Proktitis. Konjunktivitiden werden nur noch selten perinatal übertragen, weshalb heute in Deutschland auf die früher übliche Credé-Prophylaxe der Neugeborenen verzichtet wird. Systemische Infektionen mit Fieber, Arthritiden und Endokarditiden bis hin zur Gonokokkensepsis sind selten (Rompalo 1987). Oft bestehen andere STI, besonders Koinfektionen mit Chlamydien (Abraham 2013).

Diagnostik

PCR bzw. Nukleinsäure-Amplifikationstests zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität, sagen aber nichts über mögliche Resistenzen. Bei urogenitalem Befall gelingt der Nachweis meist aus dem Erststrahlurin. Abstriche werden urethral, anal, pharyngeal und bei Frauen zusätzlich endozervikal entnommen. Wenn sich nicht bereits

spontan Pus entleert, sollten Betroffene vor dem Urethralabstrich vier Stunden nicht uriniert haben. Die Diagnose aus dem Abstrich kann bereits durch den mikroskopischen Nachweis intrazellulärer gramnegativer Diplokokken im Methylenblau- oder Gram-Präparat gestellt werden. Die kulturelle Anzucht von Abstrichmaterial dient vor allem dem Nachweis von Resistenzen. Derzeit werden molekularbiologische Methoden zur Überwachung und Identifizierung von Resistenzen entwickelt, die in Zukunft die Kultur ergänzen oder sogar ersetzen sollen.
Weltweit entwickelt *Neisseria gonorrhoeae* zunehmend regional unterschiedliche Resistenzen: Seit den 1970er Jahren gegen Penicillin, seit den 1980er Jahren gegen Spectinomycin und Tetrazyklin sowie seit 2000 gegen Ciprofloxacin (weltweit 50–70 % aller Isolate). Inzwischen wurden vermehrt Resistenzen gegen Azithromycin beschrieben (Crisholm 2009, Buder 2018+2019, RKI 2021), ebenso gegen Cephalosporine der 3. Generation (Bala 2010, Ison 2010, Chisholm 2011, Unemo 2011, Buder 2019). Selten wurden bisher Resistenzen gegen Ceftriaxon publiziert (Chisholm 2009, Ison 2010, Unemo 2017, RKI 2021). Einzelfälle klinischer Resistenz traten vor allem bei Behandlungen mit Dosierungen unter 1 g (i.m. oder i.v.) auf (Fifer 2016). Global steigt die Häufigkeit multiresistenter Erreger (Buder 2019). *Neisseria gonorrhoeae* wird von den CDC seit 2012 als „Superbug" klassifiziert (CDC 2012) und von der WHO in der globalen Prioritätenliste für Antibiotika-resistente Bakterien als „Priority 2" (WHO 2017).
Surveillance-Daten 2016-2020 aus dem deutschen Gonokokken-Resistenz-Netz-werk GORENET beobachten in Deutschland anhaltend hohe Resistenzraten gegen Ciprofloxacin (rund 60 %) sowie Penicillin (15 %). Die Rate Azithromycin-resistenter Isolate schwankte im Beobachtungszeitraum und stieg zuletzt auf 12 %. Gegenüber Cefixim lag sie bei 0,9 %. Die Resistenzlage gegenüber Ceftriaxon bleibt auf niedrigem Niveau (0,2 %). 2019 und 2020 wurden im GORONET keine resistenten Isolate gegen Ceftriaxon oder Spectinomycin erfasst. Ältere Untersuchungen aus dem Netzwerk finden bei ca. 40 % Resistenzen gegenüber Tetracyclinen (DSTIG 2018, Buder 2019, RKI 2021).

Therapie

Die regionale Resistenzlage sollte bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden. In Deutschland fehlen systematische Untersuchungen, und viele Behandler therapieren bei Verdacht ohne kulturellen Erregernachweis. Bisher wurden vor allem Resistenzen gegen Fluorchinolone, Tetracycline und Penicillin G nachgewiesen. Die deutschen Leitlinien (AWMF 2019) empfehlen für die unkomplizierte Gonokokken-Infektion von Zervix, Urethra und Rektum eine einmalige i.m. oder i.v.-Gabe von 1.000–2.000 mg Ceftriaxon mit oder ohne zusätzliche, gleichzeitige Gabe von 1.500 mg Azithromycin. Aufgrund der Resistenzlage und häufiger Chlamydien-Koinfektionen werden Kombinationen aus Cephalosporinen und Azithromycin oder Doxycyclin gegeben. Die einzeitige Antibiotikatherapie wird in Risikogruppen bevorzugt. Auch bei asymptomatischen Personen sollte frühestens zwei Wochen nach Abschluss der Behandlung der Erfolg kontrolliert werden.
Bei Therapieversagen, bei Unverträglichkeit gegenüber Cephalosporinen, bei Personen, die sich in Regionen mit hohen Resistenzraten (z. B. Südostasien) mit *Neisseria gonorrhoeae* infiziert haben (Reiserückkehrer), sollte stets gezielt auf Basis einer Resistenztestung behandelt werden.
Aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung von *Neisseria gonorrhoeae* besteht in Deutschland nach dem Infektionsschutzgesetz seit 2020 eine nicht-namentliche Meldepflicht bei nachgewiesener, verminderter Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon (Selb 2020).

Literatur

Abraham S, Poehlmann C, Spornraft-Ragaller P. Gonorrhea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. J Dtsch Dermatol Ges 2013, 11:241-9.

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf

Bala M, Sood S. Cephalosporin Resistance in Neisseria gonorrhoeae.J Glob Infect Dis 2010, 2:284-90.

Buder S, Dudareva S, Jansen K et al. GORENET study group. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. BMC Infect Dis 2018; 18: 44.

Buder S, Schöfer H, Meyer T, et al. Bacterial sexually transmitted infections. J Dtsch Dermatol Ges. 2019, 17:287-315.

CDC: Increases in Fluoroquinolone-Resistant Neisseria gonorrhoeae Among Men Who Have Sex with Men -United States, 2003, and Revised Recommendations for Gonorrhea Treatment, 2004. MMWR 2004 ; 53: 335-8

Chisholm SA, Alexander S, et al. Collaborative Group Emergence of a Neisseria gonorrhoeae clone showing decreased susceptibility to cefixime in England and Wales. J Antimicrob Chemother. 2011 Aug 16

Chisholm SA, Neal TJ, Alawattegama AB, et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in Neisseria gonorrhoeae in England and Wales. J Antimicrob Chemother 2009, 64:353-8.

CDC. Cephalosporin-Resistant Neisseria gonorrhoeae Public Health Response Plan; CDC: Atlanta, GA, USA, 2012; pp. 1–43.

Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network. European surveillance of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Sex Transm Infect 2010, 86:427-32

DSTIG 2018 Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe, AWMF (2019) . S2k-Leitlinie: Diagnostik und Treatment der Gonorrhoe Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf. [Last accessed March 10, 2019].

Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006, 25:318-22.

Fifer H, Natarajan U, Jones L, et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhea. N Engl J Med 2016, 374:2504-6.

Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Azithromycin Gonorrhea Study Group. Sex Transm Dis 1994, 21:107-11.

Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. Euro Surveill 2011, 16(:p11

Moodley P, Sturm AW. Ciprofloxacin-resistant gonorrhoea in South Africa. Lancet 2005, 366: 1159.

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Gonorrhoe/GORENET/GORENET-Bericht_2021.pdf?__blob=publicationFile

Rompalo AM, Hook EW 3rd, Roberts PL, et al. The acute arthritis-dermatitis syndrome. The changing importance of Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis. Arch Intern Med 1987, 147: 281-3.

Roy K, Wang SA, Meltzer MI. Optimizing treatment of antimicrobial-resistant neisseria gonorrhoeae. Emerg Infect Dis 2005, 11: 1265-73.

Selb R, Bremer V, Jansen K, et al. Einführung einer Meldepflicht für N. gonorrhoeae mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin, Cefixim oder Ceftriaxon Epid Bull 2020;10:6 –12

Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First Neisseria gonorrhoeae strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. Euro Surveill 2011, 16. pii: 19998.

Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. Lancet Infect Dis 2017, 17:e235-79

World Health Organization (WHO). Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics;WHO: Geneva, Switzerland, 2017; Available online: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

Chlamydien, Lymphogranuloma venereum (LGV)

Chlamydien durchlaufen einen komplexen Replikationszyklus, leben obligat intrazellulär und können Wirtszellen über längere Zeit persistierend infizieren. Genitoanale Infektionen durch *Chlamydia trachomatis* sind weltweit die häufigste bakterielle STI. Besonders Frauen sind betroffen (Rowley 2019). Chlamydienstämme werden über Membranproteine in verschiedene Serovare eingeteilt: Die Serovare D–K sind in Europa weit verbreitet und verursachen sexuell übertragbare urogenitale und anale Infektionen sowie nach perinataler Übertragung auch Konjunktiviten und Pneumonien. Die Serotypen L1-3 sind Ursache des Lymphogranuloma venereum (LGV). Galt das LGV früher als eine Erkrankung der Tropen, so treten seit einigen Jahren in Europa und den USA vor allem in Großstädten lokale Ausbrüche auf (Gotz 2004, Krosigk 2004).

Klinik

Bei Männern präsentieren sich genitale Chlamydiosen durch die Serotypen D–K – wenn überhaupt symptomatisch – meist als Urethritiden mit meist glasig-trübem Fluor. Ähnlich wie bei der Gonorrhoe kommen aber auch MAGI (Male Accessory Gland Infection), Epididymitis, Prostatitis oder Proktitis vor. Auch eine reaktive Arthritis im Rahmen des Reiter-Syndroms (siehe unten) ist möglich.
Bei Frauen verursacht die Infektion in etwa 20 % Symptome und kann sich dann als Urethritis, Zervizitis, Bartholinitis, Salpingitis, Endometritis, Pelvic inflammatory disease (PID), Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom), Proktitis und Arthritis manifestieren. Bei der Zervizitis besteht meist eitriger Fluor. Mögliche Folgen einer Salpingitis sind Sterilität durch Tubenverschluss oder Extrauterin-Gravidität. Chlamydien-Screenings werden bei Schwangeren und Frauen bis zum 25. Lebensjahr von den Kostenträgern übernommen.
Beim LGV entsteht am Ort der Infektion zunächst eine Primärläsion. Nach einigen Wochen entwickeln sich sehr schmerzhafte Schwellungen der regionären Lymphknoten (Bubo), die exulzerieren können. Nach Abheilung entstehen Narben, die über eine Blockade der Lymphgefäße Abflussstörungen und Fisteln hervorrufen können. Typisch sind auch hochgradig schmerzhafte und oft therapierefraktäre Proktitiden sowie peri- und intraanale Ulzerationen (RKI 2005, Peerenboom 2006). Über 90 % der in Deutschland nachgewiesenen L1-3 Infektionen traten bei HIV-infizierten MSM auf und verursachten meistens schmerzhafte Proktitiden (Martin-Iguacel 2010). Urethritiden ohne Proktitis sind dagegen eher selten (Mohrmann 2011).
Der Morbus Reiter bezeichnet die Symptom-Trias Urethritis (steriler gelblicher Ausfluss), Konjunktivitis (serös oder eitrig) und Arthritis (vor allem Knie-, Fuß- und Sakroiliakalgelenke; Schmerzen bis zur Immobilität). Meistens besteht eine genetische Disposition (HLA-B27) und eine Chlamydien-Infektion. Die Inzidenz bei HIV-infizierten Männern ist zehnfach höher als in der Allgemeinbevölkerung. Der Verlauf ist chronisch-rezidivierend. Hautsymptome: Erytheme mit sterilen Pusteln an Handflächen und Fußsohlen, später psoriasiforme Hautveränderungen, hyperkeratotische, schuppende, nässende Herde (= Keratoderma blenorrhagicum), Balanitis circinata (scheibenförmige, polyzyklische, erosive Herde).

Diagnostik

Wegen ihrer hohen Sensitivität und Spezifität sind Nukleinsäureamplifikationstests (Männer: Erststrahlurin; Frauen: Abstriche) Methode der Wahl (Morre 2005, AWMF 2016). Resistenzen sind bei *Chlamydia trachomatis* bisher selten (Buder 2019). Prozedere: Beim Abstrich mit trockenem Watteträger mit etwas Druck über einige Sekunden Epithelzellen gewinnen und anschließend den Watteträger im trockenen Röhrchen ins Labor (inzwischen meist Routine-Test) schicken. Routinemäßig wird nur allgemein auf *Chlamydia trachomatis* untersucht. Der PCR-Nachweis der Serovare L1–3 (therapeutische Konsequenz, s. unten!) erfolgt bisher meist nur auf konkrete Anforderung in Speziallaboren. Unabhängig vom Serovar ist der Nachweis immer eine Behandlungsindikation. Die serologische Bestimmung von Antikörpern gegen Chlamydien dient der Diagnose chronisch-invasiver Infektionen und spielt in der Venerologie keine Rolle.

Therapie

Behandelt wird mit Doxycyclin 2 x 100 mg über 7–14 Tage. Die Einmalgabe von 1.000–1.500 mg Azithromycin oder 1 x 500 mg über 3 Tage, die in den Leitlinien 2016 noch als Alternative galt (AWMF 2016) wird nicht mehr überall uneingeschränkt

empfohlen. Alternativen sind Moxifloxacin 1 x 400 mg oder Erythromycin 4 x 500 mg über 7 Tage. Bei anorektaler Chlamydieninfektion ist Doxycyclin effektiver als Azithromycin (Lau 2021).

Das LGV erfordert eine deutlich längere Therapiedauer: Doxycyclin 2 x 100 mg sollte mindestens über 3 Wochen gegeben werden. Einige ExpertInnen empfehlen dies auch, wenn bei HIV-Infizierten mit Proktitis und Chlamydien-Nachweis der Serotyp unklar bleibt (Mohrmann 2011). Bisher sind bei *Chlamydia trachomatis* Resistenzen noch kein Problem (Buder 2019). Frühestens acht Wochen nach Behandlungsende ist der Erfolg zu kontrollieren. Beim Morbus Reiter kann zusätzlich mit Antirheumatika, ggf. kurzfristig hochdosiert mit Steroiden behandelt werden. Alternativ wurden Sulfasalazin, Methotrexat und anti-TNF-alpha-Antikörper (Etanercept, Adalimumab, Infliximab) und andere Biologika eingesetzt (Adizie 2016).

Literatur

Adizie T, Moots RJ, Hodkinson B, et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. BMC Infect Dis 2016 Mar 1;16:100.

AWMF 2016 .S2k-Leitlinie: Infektionen mit Chlamydia trachomatis. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-005l_S2k_Chlamydia-trachomatis_Infektionen_2016-12.pdf [Last accessed February 19, 2019].

Buder S, Schöfer H, Meyer T, et al. Bacterial sexually transmitted infections. J Dtsch Dermatol Ges 2019, 17:287-315.

CDC: Chlamydia – CDC Fact Sheet. http://www.cdc.gov/std/Chlamydia/STDFact-Chlamydia.htm

European Guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001; 12: S30-3. http://www.iusti.org/Guidelines.pdf

Gotz HM, Ossewaarde JM, Nieuwenhuis RF, et al. A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in Western Europe. Ned Tijdschr Geneeskd 2004, 148: 441-2.

Jebbari H, Alexander S, Ward H, et al. Update on lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. Sex Transm Infect 2007, 83:324-6.

Krosigk A, Meyer T, Jordan S, et al. Auffällige Zunahme des Lymphogranuloma venereum unter homosexuellen Männern in HH. JDDG 2004, 8: 676-80.

Lau A, Kong FYS, Fairley CK, et al. Azithromycin or Doxycycline for Asymptomatic Rectal Chlamydia trachomatis. N Engl J Med 2021, 384:2418-2427.

Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 1992, 327: 921-5.

Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries.Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010, 29:917-25

Mohrmann G, Noah C, Meyer T, Stellbrink HJ. Urogenitale und anorektaleChlamydien-Infektionen bei HIV-Infizierten: Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Subtypenverteilung. 5. DÖAK 2011 Hannover Deutschland 15-18.06.2011 (PW85)

Morre SA, Spaargaren J, Fennema JS, et al. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. Em Inf Dis 2005, 11:1311-2

Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. Sex Transm Infect 2003, 79: 453-5.

Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. Dermatol Clin 1998, 16: 747-56.

Perenboom RM. Lymphogranuloma venereum proctitis: An emerging sexually transmitted disease in HIV-positive men in the Netherlands. Drugs Today (Barc) 2006; 42: Suppl : 43-5.

RKI Lymphogranuloma-venereum-Ausbrüche bei homosexuellen männern in Europa und Nordamerike. Epid Bull 25.Februar 2005/ Nr.8 S65-66

Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019;97(8):548-562P.

Schachter J, Grossman M, Sweet RL, et al. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 1986, 255: 3374-7.

Genitoanale Mycoplasmen

Die häufig auch den Genitoanaltrakt gesunder Frauen und Männern besiedelnden Erreger *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* und weitere Mycoplasmen species sind in ihrer pathogenen Bedeutung umstritten. Auch *Mycoplasma (M.) genitalium* bleibt in 40–75 % asymptomatisch (Jansen 2020), ist allerdings allein für 10–35 % der nicht durch Chlamydien oder Gonokokken verursachten Urethritiden von Männern verantwortlich. Bei Frauen soll er mit der Zervizitis, der akuten Endometritis und dem PID (Pelvic inflammatory disease) assoziiert sein (Buder 2019). Auch Proktitiden können durch *M. genitalium* verursacht werden (Chow 2021). Oft wird bei Verdacht auf STI nicht auf *M. genitalium* untersucht, obwohl der Nachweis die Wahl der Antibiotikatherapie beeinflusst und Resistenzen in den letzten Jahren auch in Deutschland erheblich zugenommen haben (Dumke 2019, Spornraft-Ragaller 2020). Beim STI-Screening von MSM in verschiedenen Schwerpunktzentren unabhängig von klinischen Symptomen konnte am häufigsten *Mycoplasma genitalium* meistens rektal nachgewiesen werden (Jansen 2020), dennoch gehören entsprechende Untersuchungen bisher nicht zur PrEP-Begleitung (DAIG 2018).

Klinik, Diagnostik

Neben genitoanalen Missempfindungen, der Urethritis, der Proktitis und dem SARA (Sexually acquired reactive arthritis) treten bei Frauen zusätzliche Menstruationsbeschwerden, Zervizitis, PID und tubuläre Infertilität sowie bei Männern Balanoposthitis und Epididymitis auf. NAAT bzw. Multiplex-PCR-Untersuchungen aus Abstrichen und/oder Urin dienen dem Nachweis dieses kleinen zellwandlosen Mikroorganismus. Zusätzlich wird der Einsatz geeigneter Assays zum Nachweis von Antibiotikaresistenzen empfohlen.

Therapie

Aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung von *M. genitalium* werden Resistenztestungen selbst bei unkomplizierten Infektionen empfohlen (Jensen 2022), die in Deutschland oft nur in Speziallaboren durchgeführt werden und deren Finanzierung durch Kostenträger bisher problematisch ist. Der kalkulierte Einsatz von Azithromycin sollte vermieden werden (de Salazar 2020). Die europäischen Leitlinien empfehlen zur Behandlung von Makrolid-empfindlichen *M. genitalium* Azithromycin per os über 5 Tage (Jensen 2022): jeweils einmal 500 mg am ersten Behandlungstag und 250 mg an den folgenden Behandlungstagen 2–5. Makrolid-resistente oder persistierende Infektionen sollen mit Moxifloxacin 400 mg per os über 7-10 Tage und bei Komplikationen (PID, Epididymitis) über 14 Tage therapiert werden. Die Resistenzrate gegenüber Moxifloxacin steigt auch in Deutschland bedenklich an (Dumke 2019, Spornraft-Ragaller 2020). Alternative trotz niedriger Eradikationsraten (knapp 30 %) ist die orale Einnahme von Doxycyclin 2 x 100 mg über 14 Tage. Als Reserveantibiotikum kann Pristinamycin über die Auslandsapotheke bezogen und per os in einer Dosierung von 4 x 1 g über 10 Tage eingenommen werden. Immer komplexere Therapie-Algorithmen werden für die Behandlung resistenter *M. genitalium* Infektionen eingesetzt, da inzwischen Fälle beschrieben wurden, die auch auf Pristinamycin nicht mehr ansprachen (Durukan 2020). Eine Erfolgskontrolle sollte zur Vermeidung falsch positiver Untersuchungsergebnisse erst 6 Wochen nach Therapiebeginn erfolgen. Im Rahmen der Multiplex-PCR auf sexuell übertragbare Erreger wird in der Regel auf Mycoplasmen mit getestet. Während dies bei symptomatischen STI-PatientInnen sinnvoll ist, ist das Screening asymptomatischer Personen umstritten. Eine nach-

gewiesene Infektion mit *M. genitalium* sollte dennoch unabhängig von der Symptomatik behandelt werden, um potentielle Langzeitkomplikationen (z. B. Unfruchtbarkeit) zu vermeiden.

Literatur

Buder S, Schöfer H, Meyer T, et al. Bacterial sexually transmitted infections. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Mar;17(3):287-315.

Chow EPF, Lee D, Bond S, et al. Nonclassical Pathogens as Causative Agents of Proctitis in Men who Have Sex With Men. Open Forum Infect Dis 2021, 8:ofab137.

https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-hiv-praeexpositionsprophylaxe

Dumke R, Ziegler T, Abbasi-Boroudjeni N, Rust M, Glaunsinger T. Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant Mycoplasma genitalium strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Sep;18:118-121.

Durukan D, Doyle M, Murray G, et al. Doxycycline and Sitafloxacin Combination Therapy for Treating Highly Resistant Mycoplasma genitalium. Emerg Infect Dis 2020, 26:1870-1874.

Jansen K, Steffen G, Potthoff A, et al.; MSM Screening Study group. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. BMC Infect Dis 2020, 20:110.

Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Feb 19. doi: 10.1111/jdv.17972. Epub ahead of print.

de Salazar A, Barrientos-Durán A, Espadafor B, et al. Macrolide and fluoroquinolone resistance of Mycoplasma genitalium in southern Spain, 2018-2019. Sex Transm Infect 2021, 97:8-10.

Spornraft-Ragaller P, Dumke R. Prevalence and antibiotic resistance of rectal Mollicutes in HIV-infected men who have sex with men at the University Hospital of Dresden, Germany. Infection 2020, 48:259-265.

Unemo M, Salado-Rasmussen K, Hansen M, et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima Mycoplasma genitalium assay, with data on M. genitalium prevalence and antimicrobial resistance in M. genitalium in Denmark, Norway and Sweden in 2016. Clin Microbiol Infect. 2017 Sep 18.

Ulcus molle (Weicher Schanker)

Das Ulcus molle wird durch *Hämophilus ducreyi* verursacht. Es ist in tropischen und subtropischen Gebieten endemisch. In den letzten zwei Jahrzehnten ging die Inzidenz des Ulcus molle in vielen Ländern stark zurück. Offiziell wurden 1999–2004 in Deutschland jährlich weniger als 100 Fälle diagnostiziert (Bund 2006). Die Zahl der nicht erkannten Erkrankungen ist möglicherweise höher.

Klinik, Diagnostik

In der Regel entstehen nach 2–7 Tagen ein oder mehrere wie ausgefranst aussehende Ulzera an der Eintrittspforte, meist genital oder perianal. Diese sind nicht induriert („Weicher" Schanker), verursachen aber typischerweise starke Schmerzen. In etwa der Hälfte der Fälle sind regionäre Lymphknoten geschwollen, wie beim LGV meist einseitig und sehr schmerzhaft. Eine Balanitis bzw. Phimose oder eine Paraphimose sind seltener. Aufgrund der vielfältigen Symptomatik, die ulzerierende Genitalinfektionen wie Syphilis oder auch Herpes simplex imitieren kann, ist die klinische Diagnose schwierig. Abstriche zeigen manchmal „Fischzugartige" gramnegative Stäbchen. Einen verlässlicheren Hinweis bietet eitriges Punktat aus inguinalen Lymphknoten (Lewis 2003, King 1996). Zum Malignomausschluss werden Biopsien vom Ulkusrand entnommen.

Therapie

Azithromycin in einer Einzeldosis von 1 g bis 1,5 g gilt als Therapie der Wahl (Martin 1995, Romero 2017). Alternativ kommen Ceftriaxon 250 mg (i.m. oder i.v.) oder Erythromycin 4 x 500 mg über 4–7 Tage zum Einsatz. Auch die dreitägige Gabe von Ciprofloxacin 2 x 500 mg wirkt. Stark geschwollene und vom Aufbrechen bedrohte

Lymphknoten sollten nicht gespalten, sondern zur Entlastung punktiert werden (Lewis 2003, Romero 2017). Beim Auftreten von Abzessen („Bubonen“) sollte über mindestens zwei Wochen antibiotisch behandelt werden. Bisher gibt es nur wenige Publikationen zu *Hämophilus ducreyi* bei HIV-Infizierten (King 1998, Romero 2017).

Literatur

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. http://www.gbe-bund.de/

King R, Choudhri SH, Nasio J, et al. Clinical and in situ cellular responses to Haemophilus ducreyi in the presence or absence of HIV infection. Int J STD AIDS 1998, 9: 531-6.

King R, Gough J, Ronald A, et al. An immunohistochemical analysis of naturally occurring chancroid. J Infect Dis 1996, 174: 427-30.

Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect 2003, 79: 68-71.

Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. Clin Inf Dis 1995, 21: 409-14.

Romero L, Huerfano C, Grillo-Ardila CF. Macrolides for treatment of Haemophilus ducreyi infection in sexually active adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 11;12(12):CD012492.

Granuloma inguinale (Donovanosis, Granuloma venereum)

Das wenig kontagiöse Granuloma inguinale wird durch *Klebsiella granulomatis* verursacht und war in tropischen und subtropischen Gebieten endemisch. Inzwischen gilt es fast als ausgestorben (O’Farrell 2018, Muller 2020). Äußerst selten werden Infektionen nach Europa eingeschleppt (RKI 2022).

Klinik, Diagnostik

Nach einer Inkubationszeit von 1-2 Wochen (Tage – 3 Monate) tritt der Primäreffekt an der Eintrittspforte als eine schmerzlose, rasch zerfallende Papel auf. Im weiteren Verlauf entwickeln sich in der Umgebung subkutane Knoten, multiple leicht blutende Ulzerationen und z. T. monströse Granulationen, die sich langsam peripher ausbreiten. Ausgedehnte Gewebsdestruktionen werden von Lymphödemen begleitet. Die Diagnose wird mittels PCR, Anzucht oder mikroskopischem Erregernachweis aus einer nach Giemsa gefärbten Gewebekürrettage (intrazellulär bipoler angefärbte, kokkoide Stäbchen, sog. Donovan’sche Körperchen.

Therapie

Makrolide, Doxycyclin, Fluorchinolone oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol sollten für mindestens 21 Tage bzw. bis zur vollständigen Abheilung der Läsionen eingesetzt werden (RKI 2022). Als Mittel der Wahl wird Azithromycin 1 g wöchentlich empfohlen (O’Farrell 2018). Zusätzlich kann ein Wund-Debridement oder die Exzision von Läsionen notwendig sein.

Literatur

Muller EE, Kularatne R. The changing epidemiology of genital ulcer disease in South Africa: has donovanosis been eliminated? Sex Transm Infect 2020, 96:596-600.

O’Farrell N, Hoosen A, Kingston M. 2018 UK national guideline for the management of donovanosis. Int J STD AIDS 2018, 29:946-948.

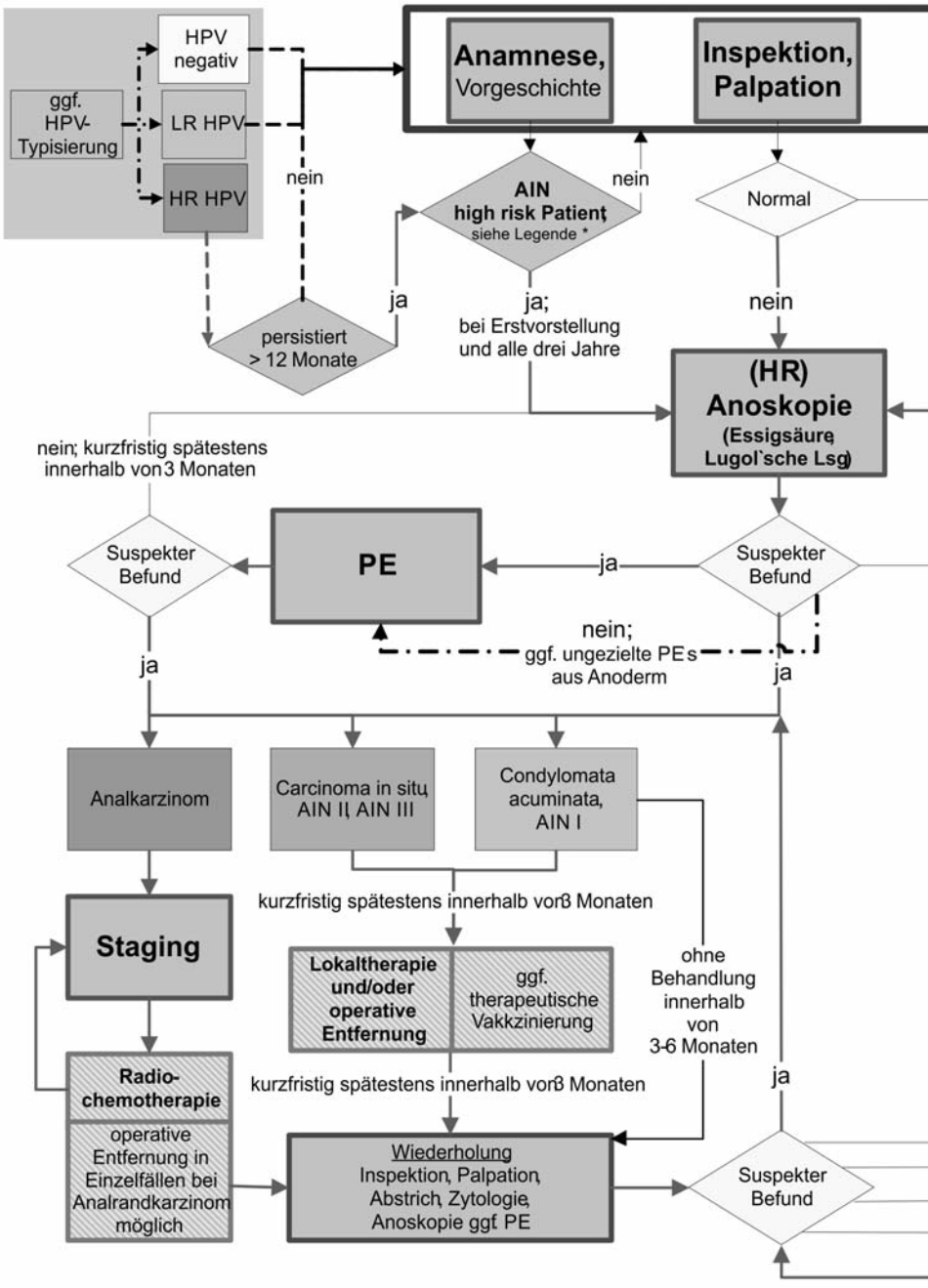
https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3724/steckbriefe.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Condylomata acuminata (Feigwarzen)

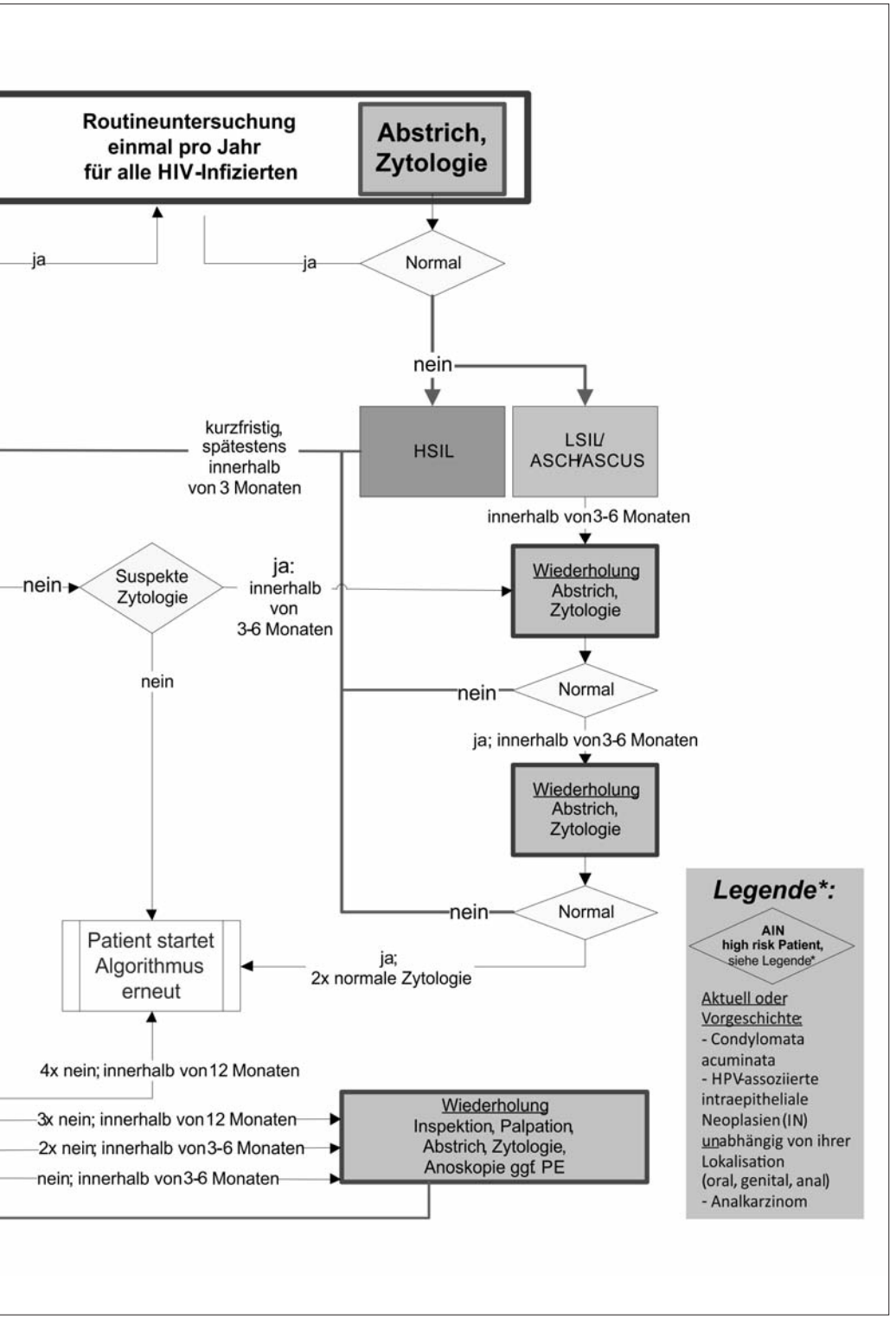
Humane Papillomaviren (HPV) infizieren ausschließlich Epithelzellen und gehören zu den am häufigsten sexuell übertragenen Virusinfektionen. Die Inkubationszeit beträgt mindestens drei Wochen. Auch eine Übertragung durch Schmierinfektion oder durch kontaminierte Gegenstände ist möglich. Neben Promiskuität und Rauchen sind Immundefizienz und andere genitoanale Erkrankungen wichtige Risikofaktoren. Die meisten HPV-Infektionen können wieder eradiziert werden. Das Auftreten von ersten klinischen Symptomen einer persistierenden HPV-Infektion kann Monate bis Jahre dauern. Bei HIV-Infizierten ist die Prävalenz persistierender HPV-Infektionen hoch (bis zu 90 %). Von den HPV-Subtypen können über 20 zu genitoanalen Infektionen führen. „Low-risk" (LR) werden von „high-risk" (HR) HPV-Typen unterschieden. LR-HPV-Infektionen verursachen Condylomata acuminata, während persistierend HR-HPV infizierte Epithelzellen maligne transformieren können, aus denen sich dann Karzinome und deren Vorstufen entwickeln können. Koinfektionen mit mehreren auch onkogenen HPV-Subtypen sind bei HIV-PatientInnen häufig und das Risiko persistierender und symptomatischer HPV-Infektionen 7-fach höher. Es korreliert invers mit der CD4-Zellzahl (Piketty 2003). Menschen mit HIV zeigen öfter klinische Symptome, häufiger einen chronischen Verlauf, Rezidive sowie eine maligne Entartung. In den letzten Jahren wird trotz ART eine Zunahme HPV-assoziierter intraepithelialer Neoplasien (IN) und Karzinome beobachtet. In den USA werden 6 der 10 häufigsten Malignome bei HIV-Infizierten durch persistierende HR-HPV-Infektionen verursacht: Analkarzinom, Zervixkarzinom, oropharyngeale Karzinome sowie vulväre und penile Karzinome. Das Risiko eines Analkarzinoms ist für HIV-infizierte Männer mit einer Frequenz von 35–70/100.000 über 80 mal höher als in der Allgemeinbevölkerung (Chiao 2006, Silverberg 2012, Yarchoan 2018). HIV-Infizierte mit Analkarzinomen in Deutschland hatten meistens Condylomata acuminata in der Vorgeschichte (Hoffmann 2011). Eine angemessene Nachsorge und ein regelmäßiges Screening im Anschluss an die Behandlung von HPV assoziierten Läsionen kann die Entwicklung von Zervix, Anal und anderen HPV-assoziierten Karzinomen verhindern (Revollo 2019, Palefsky 2022).

Klinik

Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch, werden im Verlauf wieder eradiziert und deshalb nicht diagnostiziert. Die häufigste klinische Manifestation sexuell übertragbarer HPV-Infektionen sind genitoanale Warzen. Auch bei symptomatischen Infektionen sind Spontanremissionen möglich. Aber auch Riesenkondylome und Karzinome können sich bei persistierender HPV-Infektion entwickeln.
Condylomata acuminata werden meist durch die „LR"-HPV-Subtypen HPV 6 oder HPV 11 hervorgerufen. Feigwarzen sind keine obligate Vorstufe genitoanaler intraepithelialer Neoplasien und Karzinome, können jedoch klinisch oft nur schwer abgegrenzt werden und sind mit einer erhöhten Häufigkeit von zusätzlichen, persistierenden. HR-HPV-Infektionen assoziiert. Neben den Prädilektionsstellen genital sowie peri- und intraanal können Feigwarzen auch enoral und in der Harnröhre vorkommen. Kondylome beeinträchtigen das Sexualleben der Betroffenen und können zu hygienischen und psychischen Problemen führen. Selten sind Jucken, Brennen oder Blutungen, letztere meist aufgrund mechanischer Kräfte. Condylomata acuminata gehen gehäuft mit anderen HPV-assoziierten intraepithelialen Läsionen und Karzinomen einher. Da zwischen der Entwicklung eines Analkarzinoms und dem Auftreten von Feigwarzen und analen intraepithelialen Neoplasien einige Zeit vergehen kann, ist die Früherkennung HPV-assoziierter Läsionen bedeutsam.



Algorithmus zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Condylomata acuminata, analen intraepithelialen Dys-/Neoplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten.


Routineuntersuchung
einmal pro Jahr
für alle HIV-Infizierten
Abstrich,
Zytologie
ja
ja
Normal
nein
kurzfristig,
spätestens
innerhalb
von 3 Monaten
HSIL
LSIL/
ASCH/ASCUS
innerhalb von 3-6 Monaten
nein
Suspekte
Zytologie
ja:
innerhalb
von
3-6 Monaten
Wiederholung
Abstrich,
Zytologie
nein
nein
Normal
ja; innerhalb von 3-6 Monaten
Wiederholung
Abstrich,
Zytologie
nein
Normal
Patient startet
Algorithmus
erneut
ja;
2x normale Zytologie
4x nein; innerhalb von 12 Monaten
3x nein; innerhalb von 12 Monaten
2x nein; innerhalb von 3-6 Monaten
nein; innerhalb von 3-6 Monaten
Wiederholung
Inspektion, Palpation,
Abstrich, Zytologie,
Anoskopie ggf. PE
Legende*:
AIN
high risk Patient,
siehe Legende*
Aktuell oder
Vorgeschichte:
- Condylomata
acuminata
- HPV-assoziierte
intraepitheliale
Neoplasien (IN)
unabhängig von ihrer
Lokalisation
(oral, genital, anal)
- Analkarzinom

Diagnostik

Die Diagnose Feigwarzen ist meist klinisch zu stellen. Probebiopsien zum Ausschluss von Malignität sind vor Therapiebeginn zu empfehlen. Bei Therapieresistenz, Frührezidiven sowie raschem oder vermutet infiltrierendem Wachstum sind sie dringend indiziert. Darüber hinaus sind zytologische Abstriche eine weitere Screeningmethode für Zervix- und Analkarzinome und deren Vorstufen. Anale, zytologische Abstrichbefunde werden meist nach dem Bethesda-System eingeteilt. Dieses unterscheidet zwischen normal, Inflammation und verschiedenen Atypien: Atypical squamous cells (ASC: -US (undetermined significance), -H (cannot exclude HSIL), atypical glandular cells (ACG), low-grade oder high-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL oder HSIL). Sensitivität und Spezifität der zytologischer Analabstriche sind bisher unbefriedigend, so dass eine zusätzliche HPV-Typisierung zum Screening wie beim Zervixkarzinom diskutiert wird (Panther 2004, Esser 2020 und 2021). Jeder wiederholt auffällige (ASC-H, LSIL, HSIL) zytologische Befund sollte zeitnah eine Kolposkopie oder eine Proktoskopie nach sich ziehen (Duerr 2006).

Die „High Resolution Anoscopy/Colposcopy" (HRA) als Goldstandard für die Früherkennung HPV-assoziierter Läsionen wird in spezialisierten Zentren angeboten. Sie verbessert die Treffsicherheit bei der genitalen, peri- und intraanalen Inspektion für notwendige Probebiopsien, besonders nach Applikation von Essigsäure (3-prozentig Schleimhäute, 5-prozentig Haut) und zusätzlicher Färbung mit Lugol'scher Lösung (Cave: Jod-haltig). Histologisch werden Condylomata acuminata, intraepitheliale Neoplasien nach Schweregrad I-III (IN) und invasiv wachsende Karzinome unterschieden. Vorab wird die anatomische Lokalisation angegeben. Somit entspricht ein AIN III einem analen Carcinoma in situ. Daneben kann auch der HPV-Subtyp bestimmt werden, um zwischen High-risk/Low-risk-Typen zu unterscheiden. Sofern über ein Jahr lang persistierende HR-HPV-Subtypen nachgewiesen werden, besteht eine Indikation für eine HRA (Ledger 2000).

HIV-infizierte Männer, vor allem MSM, sollten analog zu HIV-infizierten Frauen (Jamieson 2006) proktologisch gescreent werden (Scott 2008, Wexler 2008, Esser 2015, Revollo 2019, Palefsky 2022). Alle HIV-Infizierten mit genitoanalen oder oralen Feigwarzen, IN oder Karzinomen in der Vorgeschichte haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms. HRA mit Abstrichen und rechtzeitiger gezielter Probeentnahme sowie die rechtzeitige Behandlung HPV-assoziierter Läsionen können fatalem Tumorwachstum vorbeugen und verstümmelnde Operationen wie Rektumamputation, Anus praeter etc. vermeiden (Kreuter 2003, Pindea 2008, Esser 2015, Revollo 2019, Palefsky 2022). Rektales Palpieren und äußerliche Inspektionen der Anogenitalregion sind als Vorsorge für HIV-Infizierte nicht ausreichend. Wenn ein Analkarzinom tastbar wird, ist es meist bereits schon weit fortgeschritten. Für welche HIV-infizierten PatientInnen wie oft zytologische, virologischen, kolposkopische und proktoskopische Untersuchungen zusätzlich zu den routinemäßig durchgeführten genitoanalen Palpationen und Inspektionen notwendig sind, wird in einer von verschiedenen Fachgesellschaften entwickelten Deutsch-Österreichischen Leitlinie (Esser 2015) empfohlen.

Hochrisiko-PatientInnen für die Entwicklung eines Analkarzinoms wird eine Anoskopie mit geeigneten Gewebefärbungen (Essigsäure, Lugol'sche Lösung) und ggf. mit gezielter Probebiopsie empfohlen.

Grundsätzlich sollten alle auffälligen HPV-assoziierten, klinisch relevanten Befunde umgehend behandelt werden. Die Therapie unterscheidet sich nicht von der bei HIV-negativen PatientInnen. Da sich die Übergänge von einer persistierenden HPV-Infektion über intraepitheliale Neoplasien hin zu einem Analkarzinom rascher vollziehen können, sind erforderliche Maßnahmen zeitnah einzuleiten.

Therapie

Bisher gibt es keine zufriedenstellende Therapie der Kondylome. Rezidive sind auch nach adäquater Behandlung und selbst bei Immunkompetenten häufig (40–60 % nach gewebedestruktiven Therapieverfahren). Dennoch sollten frühzeitig alle klinisch auffälligen Befunde entfernt werden, selbst auf die Gefahr hin, immer wieder Eingriffe durchführen zu müssen. Die Therapie besteht in der möglichst vollständigen operativen Beseitigung unter histologischer Kontrolle der Dignität und Eindringtiefe. Neben chirurgischer Exzision, Scherenschlag, elektrokaustischer Abtragung können Kondylome mittels Laserchirurgie, Infrarotkoagulation, Kaustika wie Trichloressigsäure (Bilbilis 2021) oder Podophyllotoxin, lokaler Chemotherapie oder Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff entfernt werden. In der Praxis versuchen viele BehandlerInnen anschließend durch eine adjuvante lokale Immuntherapie mit Imiquimod (Aldara® Creme) die hohe Rezidivrate zu reduzieren. Imiquimod ist für die topische Behandlung HPV-bedingter Läsionen zugelassen und kann auch als alleinige Therapie in erster Linie von flachen, wenig hyperkeratotischen Kondylomen erfolgreich eingesetzt werden (Kreuter 2008). Für intraanale Behandlungen existieren Rezepturen für Imiquimod-haltige Tampositorien (Off label, Magistralrezeptur). Die Lokaltherapie mit Imiquimod ist meistens langwierig (mindestens 3 Monate). Ohne chirurgische Intervention beträgt die Behandlungsdauer mehrere Monate, oft belastet durch Compliance-mindernde Nebenwirkungen wie Inflammation, Jucken und Brennen. Für die dermale Lokaltherapie äußerlicher Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich ist auch eine pflanzliche 10 % Salbe, die gereinigtes Trockenextrakt aus Grünteeblättern (Camellia sinensis) enthält, als Arzneimittel zugelassen (Abramovits 2010). Kondylome können auch mit Interferonen lokal oder systemisch therapiert werden (oft keine Kostenübernahme durch die Krankenkassen, niedrige Initialheilungsrate 31 % – aber Berichte über deutlich niedrigere Rezidivrate als destruktive Therapien). In einer prospektiven Studie war die elektrokaustische Abtragung HPV-assoziierter genitoanaler Läsionen der lokalen Immuntherapie mit Imiquimod und einer topischen Chemotherapie überlegen (Richel 2013).

Sowohl gegen die häufigsten genitoanalen low-risk Typen HPV-6/11 als auch gegen die high risk-Typen HPV-16/18/31/33/45/45/52/58 steht eine effektive präventive Impfung zur Verfügung. In Deutschland wird die Impfung gegen HPV für Jungen und Mädchen ab dem 9. Lebensjahr empfohlen (RKI 2018, STIKO 2018). Studien bei HIV-Infizierten Kindern und Jugendlichen zeigten bisher eine gute Verträglichkeit und bei ausreichender CD4-Zellzahl eine gute Effektivität (Wilkin 2010, Weinberg 2012). Die aktuellen EACS-Leitlinien empfehlen für alle HIV-Infizierten Impfungen mit der nanovalenten HPV-Vakzine im 3-Dosen-Schema (Monate 0, 2, 6–12) bis zum 26. Lebensjahr und für HIV-positive MSM bis zum 40. Lebensjahr (EACS 2021). In Deutschland sollte die Kostenübernahme für alle HIV-positiven Männer sowie für Frauen nach dem 18. Lebensjahr zuvor mit den Kostenträgern abgeklärt werden.

Anders als für die protektiven Vakzine stehen Fortschritte mit therapeutischen Impfungen noch aus. Einzelfälle einer niedrigeren Rezidivrate nach Abtragung HPV-assoziierter Läsionen und therapeutischem off-label-Einsatz präventiver Vakzine wurden berichtet (Swedish 2012). Eine randomisierte ACTG-Studie zum therapeutischen Einsatz der quadrivalenten HPV-Vakzine, an der mehr als 500 HIV-infizierte Erwachsene mit auffälligen HPV-assoziierten analen Befunden unter Ausschluss von diagnostizierten Karzinomen teilnahmen, wurde jedoch abgebrochen, da keine Wirksamkeit auf HPV-Infektionen oder zytologische Befunde gezeigt werden konnte (Wilkin 2016). Die Kosten für therapeutische Impfungen mit präventiven HPV-Vakzinen werden von den Krankenkassen gelegentlich nach Antragstellung übernommen. Eine Antragsvorlage findet sich auf der DAIG-Webseite (DAIG 2022).

Literatur

Abramovits W, Gupta AK. Veregen (sinecatechins ointment) 15 %. Skinmed 2010, 8:46-9.

Bilbilis K, Lax H, Kreuter A, et al. Efficacy and safety of topical trichloroacetic acid vs. electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive patients. TECAIN – a prospective randomized controlled trial. 10th IAS 2021 Berlin, Germany (A-IAS2021-00988)

Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, et al. 5 % Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. Int J STD AIDS 2004; 15:17-20.

DAIG. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch %20Osterreichische %20Leitlinie %20Anale %20Dysplasien %20und %20Analkarzinome %20bei %20HIV_Infizierten.pdf

DAIG. https://daignet.de/site-content/news/stellungnahmen/antrag-auf-den-off-label-gebrauch-von-gardasil-r-9-bei-hochrisikogruppen/view

Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. CID 2006, 42:855-61.

EACS. http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html.

Esser S, Kreuter A, Oette M, et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. J Dtsch Dermatol Ges 2015, 13:1302-19.

Esser S, Kreuter A, Potthoff A, et al. Evaluation der Detektion von analen intraepitheliale Neoplasien (AIN) bei HIV-positiven Menschen durch zytologische Abstriche und HPV Typisierungen beim Screening auf anale HPV-assoziierte Läsionen. 51. DDG 2021 (FV04/06).

Esser S, Kreuter A, Potthoff A, et al. Need for optimization of screening methods for anal intraepithelial neoplasia in PLWH. P623, 27th CROI 2020.

Esser S. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-007l_S1k_Anale_Dysplasien_Analkarzinom_HIV_infizierten_09-2013__01.pdf

Gross G, Von Krogh G. Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997).

Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE, et al. Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. Am J Med Sci 2004; 328: 57-63.

Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Invasive anal cancer in HIV-infected patients – clinical characteristics and outcome. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.

https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf

Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, et al. HIV Epidemiology Research Study Group. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. Obstet Gynecol 2006; 107: 1023-8.

Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. Sex Transm Dis 1995, 22: 119-26.

Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection Am J Med 1997; 102: 3-8.

Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. Dermatol Ther 2005; 18:19-27.

Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. J Invest Dermatol 2008, 128:2078-83.

Kreuter A, Reimann G, Esser S, et al. Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV-infection. DMW 2003, 128:1957-62.

Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 860-65.

Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre; 2000. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/059-001.htm

Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. Dis Col Rect 2003; 46:1358-65.

Maw R. Comparing Guidelines for the management of anogenital warts. Sex Transm Infect 2000; 76: 153.

No authors listed. Veregen: a botanical for treatment of genital warts. Med Lett Drugs Ther 2008, 50:15-6.

Palefsky J, Lee J, Darragh T, et al. Treatment of anal high-grade.squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. CROI 2022 #106

Palefsky JM, Holly EA, Efirdc JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. AIDS 2005, 19:1407-14.

Panther LA, Wagner K, Proper J, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. Clin Infect Dis 2004, 38:1490-2.

Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. Dis Colon Rectum 2008, 51:829-35; discussion 835-7.

Revollo B, Videla S, Llibre JM, et al. Routine screening of anal cytology in HIV-infected subjects and the impact on invasive anal cancer. A prospective cohort study. Clin Infect Dis 2019 Sep 4.

Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14:346-53

RKI: Robert-Koch-Institut. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV- Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren Epid Bull 2018(26);234 -251.

Scott H, Khoury J, Moore BA, Weissman S. Routine anal cytology screening for anal squamous intraepithelial lesions in an urban HIV Clinic. Sex Transm Dis 2008, 35:197-202.

Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. The North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. Clin Infect Dis 2012, 54:1026-34.

STIKO: Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Epid Bull 2018(34);335-382.

Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. Clin Infect Dis 2012; 54:891-8.

Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf 2000, 76:162-8.

Weinberg A, Song LY, Saah A, et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. J Infect Dis 2012, 206:1309-18.

Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. Dis Colon Rectum 2008;51:73-81.

Wilkin T, Huichao C, Cespede M et al. ACTG A5298: a Phase 3 Trial of the Quadrivalent HPV Vaccine in older HIV-infected Adults. Abstract 161, 23th CROI 2016, Boston, USA.

Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. J Infect Dis 2010, 202:1246-53.

Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. N Engl J Med. 2018 Mar 15;378:1029-1041.

Shigellen

Shigellen (S) sind weltweit verbreitete, gramnegative Enterobakterien, die nach biochemischen Merkmalen und Antigenen in unterschiedlich pathogene Serogruppen unterteilt werden (Gruppe A: *S. dysenteriae*, B: *S. flexneri*, C: *S. boydii*, D: *S. sonnei*). Die Erreger der Shigellose (Shigellen-ruhr und -dysenterie) besitzen ein Endotoxin, das an der Entzündung der Darmschleimhaut beteiligt ist. Zusätzlich bildet *S. dysenteriae* Typ 1 ein Exotoxin, das zu schweren Krankheitsbildern mit Kreislaufinsuffizienz und zentralnervösen Symptomen führen kann.

Das einzige relevante Reservoir für Shigellen ist der Mensch. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, überwiegend durch direkten Kontakt, zum Beispiel durch Schmierinfektionen bei unzureichender Händehygiene. Die sexuelle Übertragung bei MSM ist keine Seltenheit (RKI 2002+2005, Aragón 2007, Daskalakis 2007, Zayet 201, Braam 2022). Obwohl Shigellen außerhalb des menschlichen Körpers eher empfindlich sind, ist in wärmeren Ländern mit Infektionen durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel, aber auch durch kontaminierte Badegewässer zu rechnen.

Bereits weniger als 100 peroral aufgenommene Keime können eine Shigellose auslösen. Shigellen vermehren sich im Darm und werden über den Stuhl ausgeschieden. Die Inkubationszeit ist selten länger als 12–96 Stunden. Im Anschluss an die akute Krankheitsphase besteht eine Ansteckungsfähigkeit, solange Shigellen mit dem Stuhl ausgeschieden werden – in der Regel nicht länger als vier Wochen. Klinisch gesunde Ausscheider behindern die Eindämmung der Shigellose.

In Deutschland überwiegen akut beginnende, im Verlauf leichtere Erkrankungen durch hochkontagiöse Infektionen hauptsächlich mit *S. sonnei* (70 %) und *S. flexneri* (20 %) (RKI 2022). 2020 wurden dem RKI mit 139 Fällen gemäß Referenzdefinition rückläufige Zahlen gegenüber dem Vorjahr (78 %) gemeldet. Über 50 % der Erkrankungen wurden in Deutschland erworben, wobei besonders Ägypten und Indien weitere Infektionsländer waren. Die höchsten Inzidenzen traten bei Kinder unter 5 Jahren und Erwachsenen zwischen 25 und 39 Jahren auf. Männer waren häufiger als Frauen betroffen (64 % zu 36 %) (RKI 2020).

Immer wieder werden wie bei der Hepatitis A regional gehäuft sexuelle Übertragungen bei MSM beobachtet (Keay 2014, Mohan 2018). Bei zwei Berliner Ausbrüchen

2001 und 2004 zeigten die *S. sonnei*-Isolate ähnliche Lysotypen und identische Resistenzmuster. Bei diesem multiresistenten Stamm lagen Resistenzen gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Tetracycline, Amoxicillin, Ampicillin-Sulbactam und Mezlozillin vor (RKI 2002, Marcus 2004, RKI 2005). Eine retrospektive Analyse von 79 Fällen aus 2010-2012 mit *S. sonnei* aus Stuhlproben dreier HIV-Schwerpunktpraxen aus Berlin und Hamburg bei MSM mit Durchfall zeigten sich hohe Chinolon-Resistenzraten (bei HIV-infizierten MSM 66 %). Gegen Carbapeneme und neuere Cephalosporine wie Ceftriaxon wurden keine Resistenzen gefunden (Hoffmann 2013). Auch international schreitet die Resistenzentwicklung gegenüber häufig eingesetzten Antibiotika voran (Niyogi 2007, Gaudreau 2010, Nüsch-Inderbinen 2016, Zayet 2021). Unabhängig von klinischen Symptomen fand sich bei Untersuchungen von MSM in einer Amsterdamer STI-Klinik besonders bei PrEP-Gebrauchenden (6,6 %) eine hohe Shigellen-Prävalenz. Gerade asymptomatische Personen sind auch für die sexuelle Übertragung bedeutsam (Braam 2022).

Klinik

Der klinische Verlauf der Ruhr reicht vom symptomlosen Ausscheider über profunde wässrige Durchfälle, die dysenterische Verlaufsform mit schleimig-blutig-eitriger Diarrhoe bis hin zu lebensbedrohlichen septisch-toxischen Ereignissen. Die Shigellose beginnt meist als wässrige Diarrhoe und kann in eine inflammatorische Kolitis übergehen. Abdominale Krämpfe (Koliken und Tenesmen) sind typisch. Bis zu 50 Stuhlentleerungen pro Tag kommen vor, oft begleitet von Dehydratation und Proteinverlusten. Die Erkrankung ist meist innerhalb von sieben Tagen selbstlimitierend. Schwere Verlaufsformen gehen mit Fieber, schleimig-blutiger und eitriger Diarrhoe einher. Vorwiegend im distalen Kolon können fokale Ulzerationen und Nekrosen auftreten, die im Extremfall bis hin zur Kolondilatation und -perforation mit Peritonitis und Sepsis fortschreiten.
In seltenen Fällen (1–3 %) manifestiert sich die Shigellose außerhalb des Darmes: Das von *S. dysenteriae* Serovar 1 gebildete Zytotoxin (Shiga-Toxin) ist mit dem Shiga-Toxin 1 (Verotoxin 1) enterohämorrhagischer *E. coli* (EHEC) nahezu identisch und verursacht ebenso ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). Weitere mögliche Folgen sind Infektarthritiden (Ruhrrheumatoid) und das Reiter-Syndrom.
Mit den Shigellen können gleichzeitig weitere Infektionskrankheiten wie Thyphus, Schistosomiasis oder eine Amöbiasis übertragen worden sein oder eine HIV-Infektion vorliegen, die den Krankheitsverlauf zusätzlich beeinträchtigen.

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose sollte bakteriologisch gesichert werden. Dafür eignen sich frische Stuhlproben oder frisch entnommene Rektalabstriche in einem gepufferten Transportmedium (30 % Glyzerin in 0,6 %-iger NaCl-Lösung), die möglichst rasch auf entsprechende Nährböden übertragen werden. Die Proben sollten vor einer Antibiotikatherapie gewonnen und ein Antibiogramm erstellt werden, um die eingeleitete Antibiotikatherapie ggf. anzupassen.
Zur Aufdeckung der Infektionsquellen und -wege können Erreger im Nationalen Referenzzentrum typisiert werden (Lysotypie bzw. molekularbiologische Subdifferenzierung mit Hilfe der Pulsfeldgelelektrophorese – PFGE). Einige ÄrzteInnen empfehlen für HIV-Infizierte mit Durchfällen Stuhluntersuchungen auf Shigellen und allen PatientInnen mit Shigellose, die kein Endemiegebiet bereist haben, ein STI-Screening (Keay 2014).

Therapie

Aufgrund der hohen Infektiosität wird eine Antibiotikabehandlung empfohlen. Die Bakterienausscheidung wird reduziert, die Ausscheidungs- und die Krankheitsdauer verkürzt sowie die Symptome gelindert (Christopher 2010). Aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung sollte die Therapie nach einer Resistenztestung erfolgen. Prinzipiell geeignet sind Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone, Azithromycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Tetracyclin, Doxycyclin und Ampicillin – letztere vor allem zur Langzeitbehandlung von Ausscheidern. Als Mittel der Wahl galten bisher Gyrasehemmer wie Ciprofloxacin (2 x 500 mg/Tag) für fünf bis sieben Tage. Die Auswahl der Therapie richtet sich nach dem Antibiogramm (Niyogi 2007, Gaudreau 2010, Hoffmann 2013, Zayet 2021, RKI 2022). Bei PatientInnen in gutem Allgemeinzustand kann eine symptomatische Therapie mit oralem Flüssigkeitsersatz ausreichen. Bei komorbiden, sehr jungen sowie alten PatientInnen müssen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste parenteral ausgeglichen werden. Motilitätshemmer sollten vermieden werden.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

Grundlage der Prävention ist eine gute Hygiene (persönliche, Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene, Hygiene in Gemeinschaftseinrichtungen). Eine wirksame Händehygiene ist entscheidend. Das gründliche Händewaschen mit Wasser und Seife kann durch ein alkoholisches Desinfektionsmittel ergänzt werden. In Ländern mit schlechten hygienischen Verhältnissen gilt „Peel it, boil it, cook it or forget it". Kondome bieten keinen ausreichenden Schutz gegen sexuell übertragene Shigellen. Während und in den Tagen nach einer Durchfallerkrankung (bis zum Ausschluss einer Shigellen-Ausscheidung) sollte auf sexuelle Kontakte verzichtet werden.
Während der gesamten Erkrankungsdauer, aber auch bei Ausscheidern sind alle Gegenstände und Flächen zu desinfizieren, die mit infektiösen Ausscheidungen in Berührung gekommen sein könnten. Wäsche ist mindestens bei 60°C zu waschen oder 12 Stunden in geeignete Desinfektionslösungen einzulegen und anschließend wie normale Haushaltswäsche zu waschen. Toilettensitz, Toilettendeckel sowie Bettgestell, Waschbecken und Badewanne sind in Gesundheitseinrichtungen täglich zu desinfizieren. Betreiber von Darkrooms und Veranstalter von Sexpartys sollten dafür sorgen, dass Seifenspender zum Händewaschen installiert sind. Der gemeinsame Gebrauch unzureichend desinfizierter Dildos oder Gleitmitteldosen sollte vermieden werden. Whirlpools sollten ausreichend gechlort sein.
Personen, die an Shigellose erkrankt sind oder bei denen der Verdacht besteht, dürfen gemäß § 42 IfSG nicht in Lebensmittelbetrieben tätig sein. Das gilt auch für Ausscheider. Eine Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen ist nach Genesung und bei drei negativen Befunden (Stuhlproben im Abstand von 1–2 Tagen) möglich. Die erste Stuhlprobe sollte frühestens 24 Stunden nach Auftreten von geformtem Stuhl bzw. 24 Stunden nach Ende einer Antibiotikatherapie erfolgen. Ein schriftliches ärztliches Attest ist erforderlich. Bei längerer Erregerausscheidung sollte gemeinsam mit dem Gesundheitsamt eine individuelle Lösung gefunden werden. Kontaktpersonen müssen am Ende der Inkubationszeit eine negative Stuhlprobe nachweisen. Sie ist verzichtbar, solange keine verdächtigen Symptome auftreten und erforderliche Hygienemaßnahmen eingehalten werden (§ 34 Abs. 3 i.V. m. Abs. 7 IfSG). Nach § 7 IfSG ist der Nachweis von Shigellen meldepflichtig. Krankheitsverdacht und Erkrankung sind ebenfalls meldepflichtig, wenn eine Tätigkeit gemäß § 42 IfSG ausgeübt wird. Eine Meldepflicht besteht auch, wenn zwei oder mehr infektiöse Gastroenteritiden (Verdacht auf Shigellose) auftreten, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Literatur

Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. Clin Infect Dis 2007, 44:327-34.

Baer JT, Vugia DJ, Reingold AL, et al. HIV infection as a risk factor for shigellosis. Emerg Infect Dis 1999; 5:820-3

Braam JF, Bruisten SM, Hoogeland M, et al. Shigella is common in symptomatic and asymptomatic men who have sex with men visiting a sexual health clinic in Amsterdam. Sex Transm Infect. 2022 Feb 11:sextrans-2021-055274.

Christopher PR, David KV, John SM, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. Cochrane Database Syst Rev 2010; 8:CD006784.

Daskalakis DC, Blaser MJ. Another perfect storm: Shigella, men who have sex with men, and HIV. Comment on CID 2007, 44:327-34.

Gaudreau C, Ratnayake R, Pilon PA, Gagnon S, Roger M, Lévesque S. Ciprofloxacin-Resistant Shigella sonnei among Men Who Have Sex with Men, Canada, 2010. Emerg Infect Dis 2011; 17:1747-50.

Hoffmann C, Sahly H, Jessen A, et al. High rates of quinolone-resistant strains of Shigella sonnei in HIV-infected MSM. Infection 2013, 41:999-1003.

Keay R, Singh G, Abdul-Latif M, Rayment M, Nelson M. Shigella flexneri enteritis in risk-taking HIV-infected MSM. J Infect 2014, 68:103-4.

Marcus U, Zucs P, Bremer V, et al. Shigellosis – a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin. Int J STD AIDS 2004; 15:533-7.

Mohan K, Hibbert M, Rooney G, et al. What is the overlap between HIV and shigellosis epidemics in England: further evidence of MSM transmission? Sex Transm Infect 2018, 94:67-71.

Niyogi SK. Increasing antimicrobial resistance—an emerging problem in the treatment of shigellosis. Clin Microbiol Infect 2007; 13:1141-3.

Nüesch-Inderbinen M, Heini N, Zurfluh K, et al. Shigella Antimicrobial Drug Resistance Mechanisms, 2004–14. Emerg Infect Dis 2016, 22:1083-5.

Robert Koch Institut. Häufung von Shigellose bei Männern in Berlin im Jahre 2001. Epid Bull 19. Juli 2002/ Nr.29 S243-47

Robert Koch Institut. Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. Epid Bull 25.Februar 2005/ Nr.8 S60-63

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Shigellose.html;jsessionid=D077AF3415F28053405F2A3AFB57718D.internet111#doc2374550bodyText1

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2020.pdf?__blob=publicationFile

Zayet S, Klopfenstein T, Pierron A, et al. Shigella sonnei, an emerging multidrug-resistant sexually transmitted pathogen in Franche-Comté, France. Emerg Microbes Infect 2021, 10:1702-1705.

Affenpocken (Mpox)

STEFAN ESSER, CHRISTIAN HOFFMANN

Die natürlichen Wirte des Monkeypox virus (MPXV) sind verschiedene Nagetiere. Affen und Menschen sind lediglich Fehlwirte. Bei einer Übertragung auf den Menschen kann diese Zoonose pockenähnliche Symptome auslösen. Mitte Mai 2022 wurden erstmals vermehrt Fälle in Europa durch Übertragungen von Mensch zu Mensh beschrieben, zunächst in Großbritannien, Portugal und Spanien, wenig später auch in zahlreichen anderen Ländern mit weltweit mehr als 75.000 Fällen (Stand Oktober 2022). In Deutschland waren zu diesem Zeitpunkt etwa 3.600 Fälle aufgetreten, bei zuletzt allerdings deutlich rückläufiger Tendenz.

Betroffene Gruppen

Unter den 546 in die DAIG-Kohorte aufgenommenen Fällen waren ausschließlich MSM, darunter 256 (46,9 %) Menschen mit einer HIV-Infektion (Hoffmann 2022). Von diesen hatte die überwiegende Mehrheit einen normalen Immunstatus mit einer mittleren CD4-Zellzahl von 691/µl. Nur 17 % bzw. 3 % hatten eine CD4-Zellzahl von weniger als 500 bzw. 350/µl. Insgesamt 4 % waren bei der letzten Messung virämisch mit einer HIV-RNA über 50 Kopien/ml, darunter allerdings nur 4/10 mit einer HIV-RNA über 200 Kopien/ml. Die zweitgrößte betroffene Gruppe in der DAIG-Kohorte mit 232 (42,5 %) Fällen waren PrEP-Nutzer, die restlichen 58 Fälle (10,6 %) MSM ohne bekannte HIV-Infektion oder PrEP. Bei mehr als der Hälfte aller Patienten war in den letzten Monaten eine andere STI diagnostiziert worden, bei einem Drittel zeitgleich mit der MPXV-Infektion (Hoffmann 2022). MSM mit häufig wechselnden Sexpartnern und Besucher von Sexparties sind besonders von MPXV-Infektionen betroffen. Sehr ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen Kohorten gemacht (Iñigo Martínez 2022, Tarín-Vicente 2022, Thornhill 2022). Bei den weitaus meisten Fällen ist bei dem aktuellen Ausbruch von einer sexuellen Übertragung auszugehen.

Klinik

Fast alle mit MPXV Infizierten leiden bei der Diagnosestellung unter Haut/Schleimhaut-Läsionen (99 %), mehr als die Hälfte hat Fieber und knapp die Hälfte hat zum Teil schmerzhafte Lymphknotenschwellungen. Wenige Tage nach der Infektion entwickeln sich typischerweise synchron verlaufende Hautveränderungen, zunächst Makulae und Papeln, dann die charakteristisch eingedellten Vesikel und Pusteln mit zentralem Schorf oder Krusten. Im weiteren Verlauf entstehen zum Teil mit Krusten oder Schorf belegte Erosionen und Ulzerationen, die auch mehr als drei Wochen bestehen können, bevor die Beläge abfallen und es letztlich zur spontanen Ausheilung kommt (siehe auch Bildtafeln). Gerade bei Ulzerationen ist eine Narbenbildung möglich. Einige Pocken sind sehr schmerzhaft, andere vollkommen indolent. Neben den typischen Pocken gibt es allerdings durchaus Läsionen, bei denen man nicht damit rechnet, MPXV zu finden. Es ist daher sehr wichtig, auch bei atypischen Befunden und entsprechender Anamnese an die Erkrankung zu denken. Verwechselt werden können Affenpocken mit vielen anderen Infektionskrankheiten, vor allem mit Syphilis, Herpes simplex, Varizellen oder Dellwarzen, aber auch mit nicht infektiösen Hauterkrankungen wie z. B. einem Erythema exsudativum multiforme. Somit sollten bei MPXV-Verdachtsfällen entsprechende Differentialdiagnosen berücksichtigt und diagnostisch gesichert werden.

Die weitaus meisten Pockenläsionen manifestierten sich bislang anal oder genital. Nur bei 12 % in der DAIG-Kohorte waren weder die Genitalien noch der Analbereich

betroffen (Hoffmann 2022). Unter diesen fanden sich recht häufig Fälle im Bereich der Lippen oder auch mit isolierten, pharyngealen Ulzera, die von massiven Lymphknotenschwellungen begleitet sein können und zum Teil erhebliche Schluckstörungen und Schmerzen verursachen. Bei lediglich 4 % waren die Läsionen auf den Rumpf und die Extremitäten beschränkt. Auch aus Spanien, UK und anderen Ländern wurden hohe Raten anogenitaler Befallsmuster gemeldet (Thornhill 2022, Tarín-Vicente 2022, Girometti 2022). Insgesamt unterscheidet sich die Lokalisation der Affenpocken 2022 somit deutlich von denen früherer Ausbrüche. Aus Afrika wurden vor allem Befall des Gesichts und der Extremitäten gemeldet, deutlich weniger genital und praktisch kaum anal (Jezek 1987, Yinka-Ogunleye 2019).
Bei 83 % der Patienten in der DAIG-Kohorte war die Erkrankung lokalisiert mit maximal 10 Läsionen. Nur wenige wiesen ausgedehnte Befunde mit 50 und mehr Läsionen auf. Häufigste Allgemeinsymptome waren Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, sowie oft schmerzhafte Lymphknotenschwellungen. Deren Dauer betrug nur selten länger als 7 Tage. Nachtschweiß trat eher selten auf. Bei einigen Patienten (15 %) traten äußerst schmerzhafte Proktitiden auf und auch über bakterielle Superinfektionen wurde berichtet. Die in Afrika recht häufigen Komplikationen wie Pneumonien, aber auch Beteiligung von Augen oder ZNS wurden bislang hierzulande sehr selten beobachtet.
Das Spektrum der Verläufe ist allerdings groß und reicht von asymptomatischen Fällen, die im Rahmen eines STI- oder Umgebungs-Screenings auffallen (selten), bis hin zu schweren Komplikationen, die eine Hospitalisierung erfordern. Die meisten Erkrankungen stellten sich bislang allerdings als relativ milde dar. Anders als in früheren Ausbrüchen, bei denen die Mortalität zwischen 1 und 11 % lag (Beer 2019), wurden bislang zumindest in Deutschland keine Todesfälle beobachtet. Die Hospitalisierungsrate in der DAIG-Kohorte lag bei 4 %, wobei es keinen Unterschied zwischen MSM mit und ohne HIV gab. Allerdings waren die meisten Patienten überwiegend jung, immunkompetent und ansonsten gesund. Hospitalisierungen erfolgten meist aufgrund von Komplikationen, davon vorwiegend massive Schwellungen von Lymphknoten und Genitalien, ausgeprägter Befall des gesamten Integuments, Blutungen oder aufgrund therapierefraktärer, ambulant nicht führbarer Schmerzen insbesondere bei analem Befall.
Entgegen früheren Berichten scheint die HIV-Infektion per se kein Risikofaktor zu sein, zumindest sofern die HIV-Infektion suffizient behandelt ist und kein schwerer Immundefekt besteht. In diesen Situationen sind durchaus auch schwere Verläufe möglich (Boesecke 2022). Auch bei Kindern und Schwangeren sollen schwere Verläufe häufiger vorkommen (Huhn 2005).

Diagnostik

Die Diagnostik einer MPXV-Infektion basiert derzeit auf Klinik – möglicherweise wird diese Erkrankung bei typischem Befund zukünftig zu einer Blickdiagnose – und einer positiven PCR (Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz für Labor und Arzt/Ärztin). Nach unserer Erfahrung ist die PCR in Abstrichen analer und genitaler Läsionen fast immer zuverlässig positiv. Aber auch aus Pocken an Extremitäten und Stamm gelingt oft die Diagnose. Dabei ist es meist nicht notwendig, Pocken zu eröffnen. Mitunter ist es erstaunlich, wie lange die PCR positiv bleibt. Auch die PCR aus einem Rachenabstrich ist etwa der Hälfte der Fälle positiv, gerade auch bei Halsschmerzen (die oft erst auf Nachfrage berichtet werden) und vor allem bei pharyngealen Ulzera. Allerdings sind die Ct-Werte im Rachen meistens deutlich höher, was wiederum die wahrscheinlich sehr geringe Rate an Tröpfcheninfektionen erklärt.

Therapie

Im Vordergrund steht die Vermeidung von bakteriellen Superinfektionen und die symptomatische Behandlung, insbesondere Lokalbehandlung (Tannosynt, Zink-Schüttelmixtur) sowie die ausreichende Analgesie. Medikamente wie Tecovirimat, Cidofovir oder Brincidofovir sind momentan in Deutschland nicht oder sehr eingeschränkt verfügbar. Sie werden allerdings in den weitaus meisten Fällen nicht benötigt. Die Wirksamkeit am Menschen ist bei keiner Substanz in größeren Studien gezeigt worden. Für Tecovirimat gibt es in Deutschland Erfahrungen mit wenigen Fällen (Hermanussen 2022).

Prävention und Impfung

In den meisten Leitlinien wird während der gesamten Erkrankungsdauer, mindestens aber für drei Wochen, eine Isolation der Betroffenen empfohlen. Gesundheitsämter handhaben die RKI-Empfehlungen nach unserer Erfahrung sehr unterschiedlich. Die Rate an Haushaltsinfektionen ist gering, sie liegt nach unseren Erfahrungen deutlich unter den in einem Review 2018 beschriebenen 8 % (Beer 2018). Das RKI hat eine Handreichung für Betroffene publiziert, sie ist im Internet frei verfügbar: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/Affenpocken/Isolierung.pdf?__blob=publicationFile. Immerhin vermeldet die WHO weltweit beim aktuellen Ausbruch mehr als 550 MPXV-Fälle bei Healthcare-Workern, was die Notwendigkeit eines angemessenen Schutzes von medizinischem Personal nahelegt.

Für Affenpocken gibt es keinen spezifischen Impfstoff. Angesichts der Kreuzreaktivität im Labor und einiger ermutigender Resultate aus Tierversuchen wird deshalb auf Pocken-Impfstoffe zurückgegriffen. In der DAIG-Kohorte waren insgesamt 13 % nachweislich in der Kindheit gegen Pocken geimpft worden (Hoffmann 2022). Der Zeitpunkt der Pockenimpfung lag wahrscheinlich mindestens 40 Jahre zurück; die Impfpflicht endete in Westdeutschland 1976 und in Ostdeutschland 1982. Laborstudien (Gilchuk 2016) und klinische Beobachtungen (Jezek 1987, Karem 2007) deuten darauf hin, dass die Pockenimpfung einen gewissen, aber keineswegs vollständigen Schutz vor den Affenpocken bietet. Nach unseren ersten Daten bleibt die Erkrankung bei geimpften Personen etwas häufiger limitiert (Hoffmann 2022).

Es ist abzuwarten, ob die angelaufenen Pockenimpfungen (mit einem modifizierten Vacciniavirus Ankara) tatsächlich einen wesentlichen Schutz gegen schwere Infektionen bieten werden und Ansteckungen effektiv verhindern können. Durchbruchsinfektionen sind nicht selten, vor allem bei nur einmal Geimpften. Bisherige Daten legen nahe, dass der Impfschutz bei HIV-positiven zumindest nicht schlechter ist als bei HIV-negativen Personen (Greenberg 2013).

Neben den Indikationsimpfungen empfiehlt die STIKO Riegelimpfungen für bekannte enge Kontaktpersonen von gesichert MPXV-Infizierten sowie Impfungen als Postexpositionsprophylaxe bei asymptomatischen Personen bis zu 14 Tagen nach gesichertem Kontakt.

Der aktuell zu beobachtende weltweite Rückgang der Infektionszahlen dürfte allerdings weniger auf die Impfungen zurückzuführen sein als vielmehr auf den Umstand, dass MPXV nicht gut an den Menschen adaptiert ist. Die Übertragung braucht engen Kontakt (in der Regel Sex), aber anders als bei HIV ist die Infektiosität der Betroffenen nur kurz (wenige Wochen, nicht Jahre). Außerdem macht die MPXV-Infektion in der Regel sichtbare Veränderungen, asymptomatische Übertragungen sind selten. Dennoch scheint es möglich, dass sich Affenpocken als neue STI unter MSM etablieren können.

Literatur

Beer EM, Rao VB. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. PLoS Negl Trop Dis 2019, 13(10):e0007791.

Boesecke C, Monin M, van Bremen K, et al. Severe monkeypox-virus infection in undiagnosed advanced HIV infection. Infection 2022 (in press)

Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, et al. Cross-Neutralizing and Protective Human Antibody Specificities to Poxvirus Infections. Cell 2016, 167:684-694.e9.

Girometti N, Byrne R, Bracchi M, et al. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis. Lancet Infect Dis 2022 Jul 1:S1473-3099(22)00411-X.

Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, et al. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2013, 207:749-58.

Hermanussen L, Grewe I, Tang HT, et al. Tecovirimat therapy for severe monkeypox infection: Longitudinal assessment of viral titers and clinical response pattern-A first case-series experience. J Med Virol. 2022 Sep 30.

Hoffmann C, Jessen H, Wyen C, et al. Clinical Characteristics of Monkeypox Virus Infections Among Men with and without HIV: A Large Outbreak Cohort in Germany. HIV Medicine 2022, Sep 4.

Hoffmann C, Wolf E, Jessen H, Bickel M, Boesecke C; DAIG and DAGNAE. Is there any evidence for milder courses of monkeypox virus infections with childhood smallpox vaccination? Infection. 2022 Sep 20.

Iñigo Martínez J, Gil Montalbán E, Jiménez Bueno S, et al. Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022. Euro Surveill 2022, 27:2200471.

Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, et al. Human monkeypox: clinical features of 282 patients. J Infect Dis 1987, 156:293-8.

Karem KL, Reynolds M, Hughes C, Braden Z, Nigam P, Crotty S, et al. Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. Clin Vaccine Immunol 2007; 14:1318-27.

Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. Lancet 2022 Aug 8:S0140-6736(22)01436-2.

Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries – April-June 2022. N Engl J Med. 2022 Jul 21.

14. Impfungen

GEORG HÄRTER

Bei HIV-Infizierten sind Morbidität und Mortalität einiger impfpräventabler Erkrankung erhöht. Es sollte grundsätzlich der Impfstatus bestimmt (siehe Kapitel *Checkliste: HIV-Erstdiagnose*) und die Standard- und Indikationsimpfungen nach geltenden Empfehlungen durchgeführt werden (Härter 2013, Ehl 2018, STIKO 2022a).
Immunologisch führt eine HIV-Infektion insbesondere bei längerer Virämie nicht nur zu einem Verlust der CD4-T-Zellen sondern auch zu einer deutlichen Einschränkung der B-zellulären Funktion (Hu 2015). Damit geht auch eine reduzierte Immunität (Recall-Antwort) auf bereits erfolgte Impfungen einher. Insbesondere bei fortgeschrittenem Immundefekt kann es deshalb sinnvoll sein, Antikörpertiter zu bestimmen (Ehl 2018).

Prinzipien zu Impfungen bei HIV-Infizierten (nach EACS 2021)

- Es gelten die nationalen Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung
- Totimpfstoffe sind unproblematisch
- Lebendimpfstoffe (MMR, VZV, Gelbfieber) sind kontraindiziert bei schwerem Immundefekt (CD4-Zellzahl <200/µl bzw. <14 %)
- Impfungen sollten bevorzugt nach Immunrekonstitution und HIV-Suppression durchgeführt werden, da sonst die Immunogenität geringer ist
- Bei hoher HIV-Replikation (z.B. bei einem akuten retroviralen Syndrom) ist es ebenfalls günstiger mit Impfungen abzuwarten
- Ggf. Impfungen nach Immunrekonstitution wiederholen, Titer bestimmen
- Polysaccharidimpfstoffe sollten vermieden werden
- Schnellimpfschemata (z.B. Hepatitis B, FSME, Rabies, Japanische Enzephalitis) sollten aufgrund mglw. geringerem Impfansprechen vermieden werden
- Bei fortgeschrittenem Immundefekt sollte auch der Impfstatus der engen Kontaktpersonen überprüft und ggf. ergänzt werden.

Praktisches Vorgehen

Aufklärung: PatientInnen müssen über die Gefahren durch die jeweilige Erkrankung, das Ausmaß der Schutzwirkung sowie Risiken und Nebenwirkungen vor dem Hintergrund der HIV-Infektion aufgeklärt werden (STIKO 2022a, Niehues 2017).

Zeitpunkt: Impfungen sollten bevorzugt nach Einleitung der antiretroviralen Therapie erfolgen, also nach Immunrekonstitution und bei supprimierter HIV-RNA. Während eines schweren akuten Infektes soll nicht geimpft werden; ein leichter Infekt ohne Fieber ist kein Hindernis. Parenterale Lebendimpfstoffe wie MMR-, Varizella- oder Gelbfieber-Vakzine müssen am gleichen Tag oder im Abstand von mindestens vier Wochen appliziert werden. Nach Immunglobulinen sollten drei Monate keine Lebendimpfungen (außer Gelbfieber-Impfung) erfolgen.

Auffrischung versus erneute Grundimmunisierung: Letztere ist nur notwendig, wenn keine Impfungen dokumentiert oder erinnerlich sind. Eine begonnene Grundimmunisierung wird auch zu einem späteren Zeitpunkt vervollständigt („Jede Impfung zählt") (STIKO 2022a). Allerdings sollten Impfungen, die bei deutlichem Immundefekt gegeben wurden, wiederholt werden (s.o.).

Abschätzung des Impfrisikos: Totimpfstoffe sind prinzipiell unproblematisch und können in jedem Stadium der HIV-Infektion gegeben werden (Niehues 2017, Ehl 2018). Bei Lebendimpfstoffen besteht das Risiko manifester Impferkrankungen, u.a.

bei Gelbfieber- und Masern-/Mumps-/Röteln- und Varizella-Impfungen. Dennoch sind Lebendimpfstoffe nicht grundsätzlich kontraindiziert und bei einer CD4-Zellzahl >200/µl bzw. >14 % möglich (EACS 2021). Vorübergehende Anstiege der HIV-RNA nach Impfungen sind nach Influenza-Impfungen beschrieben worden, jedoch klinisch meist nicht relevant (Zanetti 2002).

Umgebungsimpfung

Bei schlechtem Immunstatus sollte auf einen Impfschutz von Personen des engeren Umfeldes geachtet werden (inkl. jährliche Influenza-Impfung). Bei einigen Lebendimpfungen besteht allerdings ein Ansteckungsrisiko, daher:

- Keine orale Polioimpfung oder Pockenimpfung im Umfeld von HIV-PatientInnen
- Kein Windelwechseln für 4 Wochen nach Rotavirus-Impfung (Rubin 2014)
- Kein Kontakt mit Hautläsionen nach Varizella/Zosterimpfung; Impfvarizellen können prophylaktisch mit Aciclovir behandelt werden.

Impfungen HIV-infizierter Kinder

Von den in Deutschland für alle Kinder geltenden Empfehlungen gibt es nur wenige Abweichungen (Ehl 2018, STIKO 2022). Die Einteilung der Immunsuppression differiert bei Kindern unter 6 Jahren von Erwachsenen (Ehl 2018). In der früheren CDC-Klassifikation wurde ein schwerer Immundefekt bei einer CD4-Zellzahl <15 % bei allen Kindern definiert, nach der neueren Klassifikation sollten jedoch v.a. die absoluten CD4-Zellzahlen berücksichtigt werden (CDC 2014). Allerdings gilt der prozentuale Grenzwert <15 % in vielen Empfehlungen weiterhin (Menson 2012).
Praktikabel erscheint folgendes Vorgehen: Lebendimpfungen (MMR, VZV, Gelbfieber, Rotavirus) sind bei schwerem Immundefekt kontraindiziert. Dieser ist nach CDC wie folgt definiert: <1 Jahr: CD4-Zellzahl <750/µl (relativ <26 %); 1 bis <6 Jahre: CD4-Zellzahl <500/µl (<22 %); ≥6 Jahre: CD4-Zellzahl <200/µl (<14 %). Oberhalb dieser Werte sollten Lebendimpfungen gemäß den generellen Empfehlungen durchgeführt werden (Ehl 2018, STIKO 2022a). Dies schließt auch explizit die Rotavirus-Impfung mit ein. Familienangehörige von Kindern mit schwerem Immundefekt sollten unbedingt geimpft werden, falls sie nicht bereits die Infektionen durchgemacht haben. Da das Impfansprechen bei HIV-infizierten Kindern vermindert und möglicherweise auch verkürzt ist, empfehlen sich Titerkontrollen impfpräventabler Impfungen (Ehl 2018).

Impfungen im Einzelnen (ausgewählte Impfungen)

Tetanus/Diphtherie/Pertussis/Polio: Nach Grundimmunisierung im Kindesalter ist auch bei HIV alle 10 Jahre eine Boosterimpfung gegen Diphterie und Tetanus sinnvoll. Ein Kombinationsimpfstoff mit Polio und/oder Pertussis ist verfügbar. Seit 2009 wird für alle Erwachsenen eine einmalige Pertussis-Auffrischung mittels der o.g. Kombinationsimpfstoffe empfohlen (STIKO 2022a). Zusätzlich sollte bei jeder (!) Schwangerschaft zu Beginn des 3. Trimenons eine Impfung gegen Pertussis mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff erfolgen, und zwar unabhängig von vorherigen Impfungen (STIKO 2022a). Für Polio ist in Deutschland nach erfolgter Grundimmunisierung eine einmalige Auffrischimpfung empfohlen. Für Aufenthalte in verschiedenen Ländern kann jedoch eine zusätzliche Impfung notwendig werden (siehe hierzu auch das Kapitel *HIV und Reisen*).

Pneumokokken: Auch unter ART besteht ein erhöhtes Risiko invasiver Infektionen, daher sollten alle HIV-PatientInnen geimpft werden (Yin 2012, Lee 2014). Im Vergleich zu Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffen (PPSV) bieten Konjugat-Impf-

stoffe (PCV) eine höhere und länger anhaltende Schutzwirkung (Nunes 2012). Die meisten Leitlinien (inklusive STIKO) empfehlen die sequentielle Anwendung: Ohne vorherige Pneumokokken-Impfung wird zuerst mit dem 13-valenten PCV13 und dann nach 6–12 Monaten (frühestens 8 Wochen) mit dem 23-valenten PPSV23 geimpft (STIKO 2022a); bei <200 CD4-Zellen/µl kann die Immunrekonstitution abgewartet werden (Lee 2014). Bei weniger als 6 Jahre zurückliegender PPSV23-Impfung wird PCV13 im Abstand von mindestens 12 Monaten geimpft und nach 6 Jahren aufgefrischt (CDC 2012, STIKO 2022a). Bei mehr als 6 Jahren zurückliegender PPSV23 Impfung wird regulär sequentiell mit PCV13 und PPSV23 geimpft.

Influenza: Es besteht ein höheres Risiko für schwere Verläufe und eine erhöhte Influenza-assoziierte Mortalität (Lin 2001). Die Impfung sollte daher jährlich vor Beginn der Grippesaison erfolgen (Anema 2008, STIKO 2022a). Kinder unter 10 Jahren erhalten bei der Erstimpfung zwei Dosen im Abstand von vier Wochen. Da Influenza auch nach Impfung eine relevante Ursache febriler Atemwegserkrankungen bleibt (Klein 2007), sollten sich auch Kontaktpersonen im privaten und medizinischen Bereich jährlich impfen lassen. Eine höhere Immunogenität scheint bei HIV-Infizierten mit adjuvantierten Impfstoffen erreichbar zu sein (Durier 2013), daher sollten diese aus unserer Sicht v.a. bei schlechtem Immunstatus bevorzugt werden. Die STIKO empfiehlt tetravalente Impfstoffe nach der jeweils aktuell von der WHO empfohlenen Antigenkombination, die neben Influenza A-Stämmen auch die B-Stämme der Victoria- und der Yamagata-Linie enthalten (STIKO 2022a). Aufgrund einer geringfügigen Überlegenheit der Impfeffektivität bei älteren Menschen wird inzwischen für Personen ≥60 Jahre ein tetravalenter Hochdosis-Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination empfohlen (STIKO 2022a).

Hepatitis B: Alle HIV-PatientInnen mit negativer Serologie sollten geimpft werden (Bailey 2008). Allerdings ist die Wirksamkeit der Hepatitis-B-Impfung insgesamt gemindert (van den Berg 2009). Auch deswegen sollte zuvor sollte die Impfindikation für Hepatitis A geprüft werden, da der Kombinationsimpfstoff möglicherweise immunogener ist (van der Wielen 2006). Abhängig von CD4-Zellen, -Nadir und anderen Faktoren wie Viruslast, Geschlecht und Alter wird bei lediglich 20–70 % ein ausreichender anti-HBs-Titer erreicht, am wahrscheinlichsten bei >350 CD4-Zellen/µl und nicht nachweisbarer Viruslast (Okwen 2014). Multiple und/oder höhere Dosen und effektivere Adjuvantien waren in Studien erfolgreich (Whitaker 2012). Auch wenn eine optimale Impfstrategie bislang nicht klar definiert ist, besteht bezüglich folgender Punkte Konsens:

- Impfung möglichst früh nach HIV-Diagnose
- Kontrolle des Impferfolges (Anti-HBs-Titer) 4–8 Wochen nach der letzten Dosis bzw. nach erfolgten Impfungen in der Kindheit bzw. Vergangenheit
- Nachimpfung bei fehlendem oder suboptimalem Impferfolg (in Deutschland Anti-HBs <100, in den USA <10 IE/l)

Die meisten Leitlinien empfehlen zunächst das normale Impfschema (3 Dosen mit 10–20 µg Antigen). In Großbritannien wird prinzipiell ein 4-Dosen-Impfschema (0, 1, 2 und 6 Monate) empfohlen (Geretti 2016). Das anti-HBs sollte regelmäßig kontrolliert werden, bei einer CD4-Zellzahl <350/µl und/oder nicht ausreichender HI-Viruslast-Kontrolle etwa jährlich (Geretti 2016). Bei Nicht-Ansprechen auf die Standard-Impfung sind folgende Optionen möglich bzw. empfohlen

- Bei Anti-HBs-Titer >10 aber <100 IE/l eine Auffrischimpfung (EACS 2021).
- Bei Anti-HBs-Titer <10 IE/l erneuter Impfzyklus mit 3–4 Applikationen zu Monat 0, 1, (2) und 6 (EACS 2021). Mit doppelter Dosis bzw. dem hochdosiertem Impfstoff (HBV-Vax-Pro 40 µg) zeigen sich Ansprechraten von 80–90 % (Launay 2011+ 2016).

- Impfzyklus mit 4 Dosen eines ASC04-adjuvantierten Impfstoffes (Fendrix®), der in Deutschland allerdings nur bei Dialyse-PatientInnen zugelassen ist. HIV-infizierte Non-Responder zeigten mit 95 % ein exzellentes Impfansprechen, 82 % eine hochprotektive Antwort mit anti-HBs >100 IU/l (de Silva 2014).
- Impfzyklus mit 3 Applikationen (0, 1 und 6 Monate) mit dem Kombinations-Impfstoff (Twinrix®) in doppelter Dosis; Impfansprechen 95 % (Cardell 2008).

Personen, die trotzdem kein ausreichendes Impfansprechen zeigen, sollten jährlich serologisch auf HBV getestet werden und eine TDF- oder TAF-basierte ART erhalten, da diese hinsichtlich HBV protektiv ist (EACS 2021).

Inzwischen gibt es zwei weitere Impfstoffe, die im Vergleich zu dem Standard-Impfstoff (Engerix B®) ein verbessertes Ansprechen bei älteren Menschen und solchen mit chronischen Grunderkrankungen zeigen:

1. Der adjuvantierte, rekombinante Impfstoff Heplisav-B® (2021 EU-Zulassung) wird nur zweimal zur Grundimmunisierung (Monat 0, 1) gegeben (Jackson 2018).
2. PreHevbrio® ist ein rekombinanter Impfstoff mit den drei Antigenen S, prä-S1 und prä-S2 HBsAg (Vesikari 2021), der allerdings in Europa noch nicht zugelassen ist. Obwohl für beide Impfstoffe noch publizierte Daten bei HIV-Infizierten fehlen, sind sie aus Sicht des Autors interessante Kandidaten, insbesondere bei Non-Respondern.

Kontrovers diskutiert wird das Management bei „isoliertem" Anti-HBc-Nachweis (negatives HBs-Antigen, anti-HBs <10 IU/l), einer bei HIV-Infektion häufigen serologischen Konstellation (14–44 %). Ursache können entweder falsch positive Ergebnisse sein, aber auch Verlust des anti-HBs nach Infektion oder eine okkulte Hepatitis B (positive HBV-DNA bei negativem HBs-Antigen). Der Erfolg bei HIV-Infizierten lag mit drei Impfungen bei 40 % (Chakvetadze 2010) bzw. 52 % (Piroth 2016), nach einer Impfung bei 24 % (Morsica 2017). Offensichtlich kann ein Zyklus aus drei Impfungen das Ansprechen steigern. Derzeit wird jedoch für die Konstellation des isolierten anti-HBc eine Impfung nicht generell empfohlen (EACS 2021).

Hepatitis A hat bei HIV-Infizierten eine erhöhte Inzidenz (Fonquernie 2001). In den vergangenen Jahren kam es zu Ausbrüchen bei MSM in europäischen Großstädten (Werber 2017). Bei MSM sollten Impfstatus bzw. Serostatus überprüft werden, die Impfung gilt explizit als Indikationsimpfung (STIKO 2022a). Empfohlen ist üblicherweise ein monovalenter Impfstoff. Aufgrund des oft mangelnden Ansprechens, insbesondere bei schlechtem Immunstatus, werden folgende Dosisintervalle empfohlen: Bei CD4-Zellzahl <350/µl drei Dosen zu Monat 0, 1 und 6, bei CD4-Zellzahl >350/µl zwei Dosen zu Monat 0 und 6–12 (Tseng 2013, Ehl 2018). Die Kombinationsimpfung mit Hepatitis B ist bei niedrigen CD4-Zellen und Virämie weniger wirksam als der Monoimpfstoff (Jimenez 2013). Der Erfolg sollte kontrolliert werden: Antikörpertiter >20 mIU/ml gelten als protektiv (Ehl 2018), darunter empfiehlt sich eine erneute Auffrischung mit dem monovalenten Impfstoff.

Masern: Da Masern oft schwer verlaufen (Kaplan 1992), sollten möglichst alle HIV-PatientInnen ohne zurückliegende Impfung oder Infektion zweimalig im Abstand von mindestens einem Monat geimpft werden. An einen Impfschutz sollte auch bei Auslandsreisen gedacht werden (siehe *HIV und Reisen*). Geimpft werden kann ab CD4-Zellen >200/µl (>14 %) (abweichend bei Kindern) mit fehlenden bzw. nur milden klinischen HIV-Symptomen. Verwendet wird der MMR-Kombinationsimpfstoff (Lebendimpfstoff!). Post- und je nach Risiko auch prä-expositionell sind Immunglobuline indiziert (STIKO 2022a).

Humane Papillomaviren (HPV): Die Impfung gehört in Deutschland inzwischen zu den Standardimpfungen für weibliche und männliche Jugendliche im Alter von 9–14 Jahren (Nachholungsimpfungen bis 17 Jahre) (STIKO 2022a). Diese Empfehlung

berücksichtigt allerdings nicht sexuell aktive Menschen im Alter >17 Jahre bzw. Hochrisikogruppen (v.a. MSM). In den USA wird sie für alle Jugendlichen/Erwachsenen bis zum 26. Lebensjahr empfohlen (Kim 2017). Die EACS empfiehlt die Impfung für alle HIV-positiven Personen bis 45 Jahre (EACS 2021). Eine Studie bei MSM zeigte für den quadrivalenten Impfstoff einen signifikanten Rückgang intraepithelialer Neoplasien (AIN), so dass möglicherweise die Inzidenz von Analkarzinomen gesenkt werden könnte (Palefsky 2011+2017). Die Arbeitsgruppe der STIKO am RKI empfiehlt für HIV-Infizierte eine HPV-Impfung auch außerhalb der Zulassung (Ehl 2018): „Nach Meinung der an diesen Anwendungshinweisen beteiligten Experten sollten daher HIV-Patienten gegen HPV-geimpft werden." Aufgrund der fehlenden Zulassung kann bei HIV-infizierten bzw. Personen mit erhöhtem Risiko (z.B. MSM) die Impfung nur nach Antrag bei der Krankenkasse oder als Selbstzahler-Leistung durchgeführt werden. Zu bevorzugen ist dann der 9-valente Impfstoff. Hierzu gibt es einen „Antrag auf den off-label Gebrauch von (GARDASIL® 9) bei Hochrisikogruppen" auf der Homepage der DAIG zum Download (https://daignet.de/site-content/news/stellungnahmen/antrag-auf-den-off-label-gebrauch-von-gardasil-r-9-bei-hochrisikogruppen-1).

Varizella/Herpes zoster: Ähnlich wie Masern sind Varizellen für HIV-PatientInnen potentiell lebensgefährlich (Perronne 1990). Personen ohne Varizella- oder Zoster-Anamnese sollten serologisch untersucht und oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl geimpft werden (Geretti 2016, Rubin 2014). Impfkomplikationen können mit Aciclovir behandelt werden. Das Impfvirus kann als Zoster reaktivieren, was aber seltener als bei Wildviren auftritt. Herpes zoster als Komplikation nach einer Windpocken-Infektion tritt bei HIV-Infizierten deutlich häufiger auf als bei nicht Infizierten (Jansen 2013). Eine Impfung mit dem adjuvantierten Totimpfstoff (Shingrix®) ist für alle Personen >60 Jahre empfohlen, für Menschen mit Immunsuppression, also auch HIV-Infizierte, >50 Jahre (STIKO 2022a). Bei HIV-Infizierten ist die Immunogenität und Verträglichkeit gezeigt worden (Berkowitz 2015).

Meningokokken: Das Risiko invasiver Meningokokken-Infektionen ist mit HIV erhöht (Miller 2014, Cohen 2011). In Deutschland wird der 4-valente Konjugat-Impfstoff (ACWY) (üblicherweise eine Impfung, bei CD4-Zellzahl <200/µl zwei im Abstand von zwei Monaten) und der Meningokokken-B-Impfstoff (2–3 Dosen nach Impfstoffhersteller) für Personen mit Immundefizienz empfohlen (Ehl 2018, STIKO 2022a). Da es zu Clustern schwerer Infektionen bei MSM in mehreren Großstädten gekommen ist, kann die Impfung bei hohem Risiko, z.B. Gay Parades, auch bei Nicht-HIV-Infizierten erwogen werden (Simon 2013). Inzwischen gibt es auch Hinweise, dass eine Impfung gegen Meningokokken B eine gewisse Schutzwirkung gegen Neisseria gonorrhoeae bietet (Wang 2022), was in der PrEP-Beratung interessant werden könnte. Eine zusätzliche Bedeutung hat die Meningokokken-Impfung in der Reisemedizin (siehe Kapitel *HIV und Reisen*).

COVID-19: Impfungen gegen SARS-CoV-2 haben eine gute Schutzwirkung vor schwerem COVID-19 oder Tod. In der EU sind aktuell 5 Impfstoffe zugelassen (Stand März 2022): Zwei mRNA-Impfstoffe (Comirnaty® der Firma BioNTech/Pfizer und Spikevax® der Firma Moderna), zwei Vektor-basierte Impfstoffe (Vaxzevria® der Firma AstraZeneca und COVID-19 Vaccine Janssen® der Firma Janssen-Cilag) und ein adjuvantierter Proteinimpfstoff der Firma Novavax (STIKO 2022b). Zu einzelnen Zulassungen und Dosierungsabständen sei auf aktualisierte Empfehlungen (www.stiko.de) und Herstellerangaben verwiesen. Unter ART bzw. bei supprimierter Viruslast und gutem Immunstatus (CD4-Zellzahl >500/µl) sind Impfansprechen bzw. humorale Immunantwort, aber auch die Verträglichkeit vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung (Levy 2021, Brumme 2022, Hensley 2022). Aus Sicht des Autors reichen hier die all-

gemeinen, altersentsprechenden Empfehlungen. Bei signifikanter Immunsuppression (CD4-Zellzahl <200/µl) werden Titerbestimmungen empfohlen (STIKO 2022b). Bei fehlendem Impfansprechen bzw. einer raschen Abnahme der humoralen Immunität können mehrere Auffrischimpfungen notwendig sein. Bei fehlendem humoralen Ansprechen nach mindestens vier Impfungen ist die passive präexpositionelle Gabe von monoklonalen Antikörpern zu erwägen. Bei den derzeitig kursierenden Omikron-Varianten (Stand Mai 2022) ist aber lediglich die Kombination aus Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) zugelassen und sinnvoll (Malin 2022).

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen.

Tabelle 1: Besonderheiten und Rationale für ausgewählte Infektionen (adaptiert an EACS 2021, STIKO 2022a). Zu Erläuterungen siehe Text.

Infektion	Impfrationale/Empfehlung
Influenza	häufigeres Auftreten von Pneumonien. Ausdrücklich empfohlen für alle HIV-positiven Personen.
Hepatitis A	Indikationsimpfung (Reisen, MSM, IVD, aktive Hepatitis-B- oder C-Infektion)
Hepatitis B	Infektionsrisiko und -wege wie bei HIV. HIV beschleunigt den Verlauf einer Lebererkrankung. Generell alle HBV-seronegativen Personen mit HIV
Pneumokokken	Häufiger invasive Erkrankungen mit schwerem Verlauf. Ausdrücklich alle HIV-PatientInnen.
Meningokokken	Erhöhte Inzidenz. Alle HIV-PatientInnen (Men ACWY und B).
Herpes zoster/	Inzidenz und schwere Verläufe häufiger, sowohl von Windpocken als auch von Herpes Zoster. HZV-Impfung ab 50 Jahre empfohlen.
HPV	Infektionswege wie bei HIV. Inzidenz von Zervix- und Analkarzinom erhöht.
Haemophilus influenzae Typ b	Nicht mehr generell empfohlen. Erhöhte Inzidenz aus prä-HAART-Ära.

Tabelle 2: Standard-, Indikations- und Reiseimpfungen (adaptiert an Härter 2016, STIKO 2022a). Siehe auch Text, STIKO-Empfehlungen und Fachinformationen.

Impfung gegen	Impfschema	Auffrischimpfung
Standardimpfungen		
Tetanus/ Diphtherie	Erwachsene: nächste Td-Impfung einmalig als Tdap-Kombinationsimpfung	alle 10 Jahre
Pertussis	nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap-Kombinationsimpfung erhalten	keine, nur für z.B. Frauen im gebärfähigen Alter, im Gesundheitsdienst Tätige alle 10 Jahre. Schwangere bei jeder Schwangerschaft (Beginn des 3. Trimenons)!
Polio	Grundimmunisierung nach STIKO	einmalig nach Grundimmunisierung
Masern/Mumps/ Röteln*	2 Impfungen für nach 1970 Geborene, Mindestabstand 4 Wochen	keine
Varizellen*	2 Dosen im Abstand von 6–8 Wochen	keine
Rotavirus	für Säuglinge empfohlen	keine

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Impfung gegen	Impfschema	Auffrischimpfung
Indikationsimpfungen, die für alle HIV-infizierte empfohlen sind		
Hepatitis A	0 und 6–12 Monate bzw. 0, 1 und 6 Monate	nach >25 Jahren
Hepatitis B	je 1 Impfung Monate 0/1/6 oder Schnellimmunisierung (Tage 0/7/21 und 12 Monate)	alle 10 Jahre bzw. keine
Herpes zoster (Alter >50 Jahre)	2 Impfungen im Abstand von 2–6 Monaten	unklar
Influenza	jährlich	jährlich
Meningokokken (ACW135Y), tetravalenter Konjugatimpfstoff	ein- bis zweimal bei HIV-PatientInnen (Abstand >2 Monate)	nach 5 Jahren?
Meningokokken Gruppe B	2–3 Impfungen (nach Alter und Hersteller, s. Fachinformation)	unklar
Pneumokokken	sequentiell mit PCV13, gefolgt von PPsV23 nach 6–12 Monaten	alle 5 Jahre
SARS-CoV-2/ COVID-19	mindestens 3 Impfungen, bevorzugt mRNA-Impfstoff	jährlich?
Indikations- bzw. Reiseimpfungen, die nach Risiko indiziert sein können		
Cholera	2 Impfungen im Abstand von >1 Woche bis <6 Wochen	alle 2 Jahre
FSME	2 Impfungen im Abstand von 1–3 Monaten und 1 Impfung nach 5–12 Monaten oder Schnellimmunisierung	alle 3–5 Jahre
Humane Papillomviren	2 bzw. 3 Impfungen im Abstand von 6 Monaten (0, 1 und 6 Monate)	keine
Japanische Enzephalitis	2 Impfungen vor der Abreise (Tage 0/28) oder Schnellimmunisierung (0 und 7), bevorzugt kombiniert mit Tollwutimpfung	bei erneutem Aufenthalt in Endemiegebiet 12 Monate nach Grundimmunisierung
Tollwut	je 1 Impfung an den Tagen 0/7/28 oder 0/7/21 oder Schnellimmunisierung (0/3/7), bevorzugt in Kombination mit Japanischer Enzephalitis. Alternativ WHO-Schema mit 2 Impfungen (0 und mind. 7 Tage). Postexpositionell: aktiv und passiv nach Expositionsgrad und STIKO-Empfehlung	nach 1 Jahr (Tollwutimpfstoff HDC) bzw. nach 2–5 Jahren (Rabipur®). Nach Risikokontakt und erfolgter Grundimmunisierung: 2 weitere aktive Impfungen (Tage 0/3)
Typhus (i.m.)	einmalig	nach 3 Jahren
Typhus (oral)*	1 Kapsel an Tagen 1/3/5	3 Jahre
Gelbfieber*	einmalig	für HIV-Infizierte alle 10 Jahre

*ACHTUNG: Lebendimpfstoffe kontraindiziert bei CD4-Zellen <200/µl (14 %)

Links

- Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI: www.stiko.de
- Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe): www.pei.de
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Liste verfügbarer Empfehlungen unter www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html
- Dept of Health (UK). Immunisation Against Infectious Disease – „The Green Book": www.gov.uk/government/publications/green-book-the-complete-current-edition
- British HIV Association (u.a. für HIV-PatientInnen): www.bhiva.org
- WHO: www.who.int/immunization/en

Literatur

Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. HIV Med 2008;9:57-61.

Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. Int J Infect Dis 2008;12:e77-83.

Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study.

Brumme ZL, Mwimanzi F, Lapointe HR, et al. Humoral immune responses to COVID-19 vaccination in people living with HIV receiving suppressive antiretroviral therapy. NPJ Vaccines. 2022 Feb 28;7(1):28. doi: 10.1038/s41541-022-00452-6.

Cardell K, Akerlind B, Sallberg M, Fryden A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. J Infect Dis 2008, 198:299-304.

CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60:1-64.

CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:816-9

CDC. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2014;63(Rr-03):1–10

Chakvetadze C, Bani-Sadr F, Le Pendeven C, et al. Serologic response to hepatitis B vaccination in HIV-Infected patients with isolated positivity for antibodies to hep- atitis B core antigen. Clin Infect Dis 2010; 50:1184–6.

Cohen C, Singh E, Wu HM, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. AIDS 2010, 24:1351-60.

de Silva TI, Green ST, Cole J, et al. Successful use of Fendrix in HIV-infected non-responders to standard hepatitis B vaccines. J Inf 2014, 68:397-9.

Durier C, Desaint C, Lucht F, et al. Long-term immunogenicity of two doses of 2009 A/H1N1v vaccine with and without AS03(A) adjuvant in HIV-1-infected adults. AIDS 2013, 27:87-93.

EACS Treatment Guidelines Version 11.0 – October 2021. https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/

Ehl S, Bogdan C, Niehues T et al. Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen.(II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. Bundesgesundheitsbl 2018; 61:1034–1051

Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, et al. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with HIV. Clin Infect Dis 2001;32: 97-9.

Geretti AM, Brook G, Cameron C, et al. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. HIV Med 2016; 17(Suppl 3: S2–S81

Härter G, Grüner B. Impfungen und Vorsorgeuntersuchungen bei HIV-Infizierten – das lohnt sich! [Better prognosis: when and which screening methods and immunizations in HIV-infected people]. MMW Fortschr Med 2013, 155 Suppl 1:32-5.

Härter G, Manfras BJ. Impfungen und Prophylaxe Reisemedizinische Beratung für HIV-Patienten. MMW Fortschr Med 2016, 158 Suppl 1:38-42.

Hensley KS, Jongkees M, Geurts van Kessel CH et al., SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity in PLWH in the Netherlands. Prsented at CROI 2022. Abstract #292. https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2022/croi2022-abstract-ebook.pdf

Hu Z, Luo Z, Wan Z et al. HIV-associated memory B cell perturbations. Vaccine 2015; 33: 2524–2529

Jackson S, Lentino J, Kopp J, et al. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. Vaccine. 2018 Jan 29;36(5):668-674.

Jansen K, Haastert B, Michalik C, et al. Incidence and risk factors of herpes zoster among hiv-positive patients in the german competence network for HIV/AIDS (KompNet): a cohort study analysis. BMC Infect Dis 2013 Aug 10;13:372.

Jimenez HR, Hallit RR, Debari VA, Slim J. Hepatitis A vaccine response in HIV-infected patients: are TWINRIX and HAVRIX interchangeable? Vaccine 2013;31:1328-33.

Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. JAMA 1992;267:1237-41.

Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. Ann Intern Med 2017;166:209–18.

Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Coté S, Boivin G. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. Clin Infect Dis 2007, 45:234-40.

Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. JAMA 2011, 305:1432-40.

Launay O, Rosenberg AR, Rey D, et al. Long-term Immune Response to Hepatitis B Virus Vaccination Regimens in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2016, 176:603-10.

Lee KY, Tsai MS, Kuo KC, et al. Pneumococcal vaccination among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy. Hum Vaccin Immunother 2014;10:3700-10.

Levy I, Wieder-Finesod A, Litchevsky V, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in people living with HIV-1. Clin Microbiol Infect . 2021 Dec;27(12):1851-1855. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.031.

Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with AIDS. Arch Int Med 2001;161:441-6.

Malin JJ, Wörmann B, Kluge S, et al. S1-Leitlinie SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe. AWMF-Register-Nr. 092-002. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-002l_S1_SARS-CoV-2_Prae-Expositionsprophylaxe_2022-05_01.pdf

Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group; PENTA Steering Committee; Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. HIV Med 2012;13:333-6;e1-14.

Miller L, Arakaki L, Ramautar A,et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. Ann Intern Med 2014;160:30-7.

Morsica G, Bagaglio S, Spagnuolo V, et al. Immune response to hepatitis B vaccination in HIV-positive individuals with isolated antibodies against hepatitis B core antigen: Results of a prospective Italian study. PLoS One. 2017 Sep 1.

Niehues T, Bogdan C, Hecht J, et al. Impfen bei Immundefizienz. Bundesgesundheitsbl 2017, 60:674–684.

Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. Hum Vaccin Immunother 2012;8:161-73.

Okwen MP, Reid S, Njei B, Mbuagbaw L. Hepatitis B vaccination for reducing morbidity and mortality in persons with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2014;10:CD009886.

Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. NEJM 2011, 365:1576-85.

Palefsky JM. HPV-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals: Incidence and prevention in the antiretroviral therapy. Curr Opin HIV AIDS 2017, 12: 26–30.

Perronne C, Lazanas M, Leport C, et al. Varicella in patients infected with the HIV. Arch Dermatol 1990;126:1033-6.

Piroth L, Launay O, Michel ML, et al. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients With Isolated Anti-HBV Core Antibody: The ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. J Infect Dis 2016, 213:1735-42.

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. CID 2014;58:e44-e100.

Simon MS, Weiss D, Gulick RM. Invasive meningococcal disease in men who have sex with men. Ann Intern Med 2013;159:300-1.

STIKO 2022a. Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert-Koch-Institut 2022. Epid Bull 2022;4:3-66 | DOI 10.25646/9285.2

STIKO 2022b. STIKO-Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNAImpfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung Epid Bull 2022;7:41-57 | DOI 10.25646/9737

Tseng TY, Chang SY, Liu WC, et al.Comparative effectiveness of two doses versus three doses of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected men who have sex with men. Hepatology. 2013 May;57(5):1734-41.

van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. AIDS Rev 2009;11:157-64.

van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. Vaccine 2006;24:5509-15.

Vesikari T, Langley JM, Segall N, et al.Immunogenicity and safety of a tri-antigenic versus a mono-antigenic hepatitis B vaccine in adults (PROTECT): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021 Sep;21(9): 1271-1281.

Vesikari T, Finn A, van Damme P, et al. Immunogenicity and Safety of a 3-Antigen Hepatitis B Vaccine vs a Single-Antigen Hepatitis B Vaccine: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2128652.

Wang B, Giles L, Andraweera P, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. The Lancet Infectious Diseases. Published:April 12, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00754-4

Werber D, Michaelis K, Hausner M Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries Euro Surveill 2017, 22: 30457.

Whitaker JA, Rouphael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. Lancet Infect Dis 2012;12:966-76.

Yin Z, Rice BD, Waight P, et al.. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000–2009. AIDS 2012;26:87–94.

Zanetti AR, Amendola A, Besana S, et al. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. Vaccine 2002;20 suppl 5:B29–B32.

15. HIV und Reisen

GEORG HÄRTER

Menschen mit HIV sind reiselustig. Einer dänischen Studie zufolge unternahm etwa die Hälfte Reisen außerhalb Europas; davon ließen sich nur 38 % vor der Reise reisemedizinisch beraten (Nielsen 2014). Knapp 20 % hatten während oder nach der Reise gesundheitliche Probleme. Auch andere Studien fanden ein erhöhtes Risiko reiseassoziierter Infektionen, insbesondere gastrointestinale (Salit 2005, Aung 2015). Besonders Menschen mit Migrationshintergrund, die ihre Herkunftsländer besuchen, sogenannte „Visiting-friends-and-relatives" (VFR), sind gefährdet. Sie sind unter HIV-Infizierten oft überrepräsentiert (Sherrarf 2009, Schwartz 2015). Daher ist eine umfangreiche reisemedizinische Beratung über Impfungen und Prophylaxen (v.a. Malaria) wichtig. Bei einer CD4-Zellzahl <200/µl und/oder AIDS ist das Risiko schwer verlaufender Infektionen deutlich erhöht. Es empfiehlt sich dann, die Reise bis nach der Immunrekonstitution (stabil >200/µl) zu verschieben.
Die Planung sollte mindestens 6 bis 8 Wochen vor Abreise beginnen. Bei CD4-Zellen <200/µl ist das Risiko reiseassoziierter Infektionen erhöht und das Ansprechen auf Impfungen reduziert. Bei Tropenreisen sollten reisemedizinisch erfahrene KollegInnen hinzugezogen werden. Aktuelle Empfehlungen bieten verschiedene Websites (s. Links). Langzeitreisende sollten sich mit der medizinischen Versorgung im Reiseland vertraut machen.
Die ART sollte auch während der Reise kontinuierlich eingenommen werden. Wichtig ist eine ausreichende Menge der antiretroviralen Medikamente, die eine möglicherweise verzögerte Rückreise berücksichtigt. Auch an Zeitverschiebungen ist zu denken. Mitunter kann es bei der Einfuhr von Medikamenten bei der Einreise Schwierigkeiten geben. Ärztliche Atteste in englischer Sprache können helfen.

Reiseapotheke, weitere Vorsorgemaßnahmen

Neben der ART ist auch an die weitere Komedikation zu denken. Sonnenschutz, Pflaster- und Verbandsmaterial, Wunddesinfektion, Fieberthermometer und ggf. Zeckenzange sind wichtige Bestandteile einer Reiseapotheke. ASS als Analgetikum sollte vermieden werden, da es das Blutungsrisiko bei Infektionen, die eine Thrombozytopenie verursachen, v.a. Malaria und das Dengue-Fieber, erhöhen kann. Als Analgetika sind z.B. Paracetamol, Novaminsulfon, Ibuprofen oder Diclofenac zu bevorzugen. Mittel gegen Durchfall (siehe Abschnitt Reisediarrhoe), Antiemetika, Antihistaminika und Salben gegen Insektenstiche sollten ebenfalls nicht fehlen. Zu empfehlen sind auch Kondome; einer Studie zufolge haben HIV-Infizierte auf Reisen nur zu etwa 50 % „safer sex" (Salit 2005) (siehe sexuell übertragbare Infektionen).
Zusätzlich sollte eine Thromboseprophylaxe thematisiert werden. Dazu gehören die ausreichende Flüssigkeitszufuhr (kein Alkohol!), Bewegungsübungen sowie ggf. das Tragen von Kompressionsstrümpfen. In Risikokonstellationen ist auch die subkutane Applikation von niedermolekularem Heparin zu empfehlen.

Impfungen

Im Rahmen einer reisemedizinischen Beratung sollte prinzipiell der Impfstatus bezüglich der empfohlenen Standard- und Indikationsimpfungen überprüft und ggf. aufgefrischt werden. Zu beachten ist, dass Influenza-Infektionen auf der südlichen Hemisphäre vor allem von April bis September und in den Tropen ganzjährig auftreten. Die Indikation zusätzlicher Impfungen hängt ab von Ziel, Dauer und Art der Reise,

ist aber großzügiger zu stellen als bei Gesunden (Chadwick 2007). Oft ist die Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Institution sinnvoll (s. Links).

Gelbfieber: die Impfung muss in einem internationalen (gelben) Impfpass („Internationale Bescheinigungen über Impfungen und Impfbuch") oder einem entsprechenden Zertifikat dokumentiert sein. Eine Liste der Gelbfieberimpfstellen ist z.B. auf www.crm.de oder www.fit-for-travel.de abrufbar. Es existiert ein potenter Impfstoff (Stamaril®), der auf dem attenuierten 17D-Impfvirusstamm basiert und ein Lebendimpfstoff auf Hühnereiweißbasis ist. Die WHO geht inzwischen nach einmaliger Impfung von einem lebenslangen Impfschutz aus (WHO 2013). Im Impfausweis empfiehlt sich folgende WHO-Formulierung: „valid for life if the person is vaccinated". Allerdings wurde dies noch nicht in den Einreisevorschriften einiger Länder umgesetzt. Im Zweifel sollten daher auf der Homepage der WHO die aktuellen Empfehlungen abgeglichen werden (WHO 2021). Ob die lebenslange Immunität auch für HIV-Infizierte gilt, ist unklar (Gotuzzo 2013). Die STIKO empfiehlt für HIV-Infizierte bei entsprechender Indikation weiterhin die Auffrischung, üblicherweise nach 10 Jahren (STIKO 2022). Bei Immunsuppression liegt formal eine Kontraindikation für Lebendimpfungen vor. Unter 200 CD4-Zellen/µl (<14 %) sollte nicht geimpft werden, darüber ist nicht mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate zu rechnen (Barte 2014). Neben einem guten Immunstatus ist die Virämie entscheidend: bei nicht nachweisbarer oder niedriger Replikation ist das Ansprechen üblicherweise gut (Pacanowski 2012), Die Impfung empfiehlt sich daher erst nach Einleitung einer ART mit stabiler HI-Virussuppression. Eine weitere Einschränkung der Gelbfieber-Impfung ist ein Alter >60 Jahre, da hier eine erhöhte Nebenwirkungsrate, u.a. neurotrope und viszerotrope Nebenwirkungen beobachtet wurden. Erfolgt eine Impfung aus medizinischer Sicht nicht, sollte eine Ausnahmebescheinigung ausgestellt werden („cannot be vaccinated against yellow fever for medical reasons").

Hepatitis A: die Impfung ist nicht nur bei Reisen in tropische Länder sehr relevant, sondern auch bei Reisen in den Mittelmeerraum oder nach Osteuropa (Nothdurft 2007). Sie auch kurzfristig möglich, da die Schutzwirkung bereits nach etwa 10–14 Tagen eintritt und die Inkubationszeit der Hepatitis A relativ lange ist (15–50 Tage). Eine passive Immunisierung mit Immunglobulinen ist nur noch in Ausnahmen indiziert (DTG: Übersicht der Reiseimpfungen). Die Schutzdauer nach einmaliger Impfung beträgt 6–12 Monate, nach Auffrischung >25 Jahre. Es sind Kombinationsimpfstoffe mit Hepatitis B und Typhus verfügbar (siehe Tabelle 2).

Tollwut: In Deutschland sind zwei Totimpfstoffe zugelassen, die Schemata differieren leicht (siehe Tabelle 2, Kapitel *Impfungen*). Neutralisierende Antikörper persistieren nach Grundimmunisierung länger als 10 Jahre. Daher empfiehlt die WHO für Reisende keine routinemäßigen Auffrischungen mehr. Studien haben nun auch gezeigt, dass ein verkürztes Impfschema (0, 3 und 7 Tage) zumindest kurzfristig einen guten Impfschutz gewährleistet; dann sollte allerdings vor einer erneuten Reise mit potentieller Tollwutexposition nach einem Jahr aufgefrischt werden (Cramer 2016). Daten zum verkürzten Impfschema bei HIV-Infizierten fehlen allerdings. Eine weitere Möglichkeit ist das sogenannte „WHO-Schema" mit nur noch 2 Dosen (Tag 0 und 7), allerdings explizit nur bei Menschen ohne Immunsuppression. Sowohl das verkürzte „WHO-Schema" als auch „Schnellimpfschema" sollten aus Sicht des Autors bei HIV-Infizierten aufgrund der fehlenden Daten nicht präferiert werden. Alternativ zur präexpositionellen kann auch eine postexpositionelle Immunisierung durchgeführt werden, allerdings ist diese in einigen Ländern, v.a. in ländlichen Regionen, nicht immer verfügbar. Die postexpositionelle Prophylaxe muss auch nach vorangegangener prophylaktischer Impfung erfolgen, allerdings sind dann nur 2 aktive Immunisierungen und keine passive Immunisierung notwendig.

Typhus abdominalis: ist v.a. in Ländern mit schlechten hygienischen und sanitären Umständen endemisch. Insbesondere auf dem indischen Subkontinent und in Südostasien ist das Risiko einer Infektion mit *Salmonella typhi* erhöht. In Deutschland sind zwei Impfstoffe verfügbar: der parenterale Polysaccharid-Impfstoff Typhim® und der orale attenuierte Lebendimpfstoff Typhoral®. Für letzteren wird auch eine mukosale Immunität hervorgerufen, so dass auch eine eingeschränkte Schutzwirkung für *Salmonella paratyphi* A+ B postuliert wird. Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert bei einer CD4-Zellzahl <200/µl (<14 %), außerdem sollte ein Abstand von 4 Wochen zu anderen Lebendimpfungen (z.B. Gelbfieber) eingehalten werden. Die Schutzwirkung für beide Impfstoffe ist insgesamt begrenzt (3-Jahres-Schutzrate ca. 55 % für Typhim®, 2-Jahres-Schutzrate für Typhoral® ca. 58 %) (Anwar 2014).

Japanische Enzephalitis: diese arthropod übertragene Flavivirusinfektion ist in großen Teilen Asiens, v.a. Südost- und Ostasien endemisch. Sie verläuft üblicherweise asymptomatisch oder mit grippeähnlichen Verläufen, selten aber auch mit schweren neurologischen Symptomen. Das Infektionsrisiko ist insbesondere in ländlichen Gebieten und während der Regenzeit erhöht, bei den üblichen touristischen Destinationen jedoch insgesamt gering. Zu empfehlen ist die Impfung (Ixiaro®) v.a. bei Langzeitaufenthalten in ländlichen Endemiegebieten (>1 Monat). Als Risikofaktoren gelten Alter >50 Jahre, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Immundefizienz (!), chronische Nierenerkrankungen sowie Homozygotie für CCR5 Δ32 (!) (DTG: Übersicht der Reiseimpfungen). Daher kann bei HIV-Infizierten die Indikation großzügiger gestellt werden. Eine Schnellimmunisierung (0 und 7 Tage) hat ebenso wie für die Tollwut eine Schutzwirkung zeigen können (Cramer 2016), allerdings fehlen hierzu Daten bei HIV-Infizierten. Das konventionelle Impfschema ist zu bevorzugen.

FSME: Die Frühsommerenzephalitis (FSME) wird durch Flaviviren verursacht. Eine Übertragung erfolgt üblicherweise über Zeckenstiche. Es gibt 3 Subtypen: einen europäischen (FSME), einen sibirischen (RSSE) und einen fernöstlichen. Daher ist eine Impfung nicht nur für Risikogebiete in Deutschland zu empfehlen, sondern auch bei Aufenthalten mit Zeckenexposition (z.B. Outdooraktivitäten) in Osteuropa und Zentralasien. In Deutschland sind zwei Impfstoffe mit leicht unterschiedlichen Impfschemata (siehe Herstellerangaben). Die Grundimmunisierung (3 Impfungen) sollte dabei immer mit dem gleichen Impfstoff erfolgen, Auffrischimpfungen können auch mit dem Alternativpräparat durchgeführt werden (STIKO 2022).

Cholera: Der in Deutschland erhältliche Impfstoff Dukoral® ist ein gut verträglicher, oraler Totimpfstoff. Er ist prinzipiell empfehlenswert bei Reisen in Gebiete mit aktuellen Ausbrüchen. Ein Nachweis wird z.T. bei der Einreise in bestimmte Länder auch verlangt. Die induzierten antitoxischen, mukosalen Antikörper im Darm bieten auch einen teilweisen Schutz gegenüber enterotoxischen *E. coli* (ETEC), einem häufigen Erreger der Reisediarrhoe. Allerdings konnte in einer Metaanalyse eine suffiziente Schutzwirkung gegen ETEC-bedingter Reisediarrhoe nicht nachgewiesen werden (Ahmed 2013). Die Impfung ist individuell abzuwägen.

Meningokokken: Ausbrüche kommen v.a. in der Trockenzeit (Januar bis Mai) im sogenannten „Meningitis-Gürtel" in Afrika vor. Die Kenntnis der weltweiten Verteilung verschiedener Serotypen ist für die Impfempfehlung wichtig: in Afrika vorwiegend die Serotypen A, seltener C, X, W-135. In Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland überwiegen B und C (Harrison 2009). In der Reisemedizin sollte immer der tetravalente Konjugatimpfstoff gegen A, C, W-135, Y (Nimenrix® oder Menveo®) verwendet werden. Eine Impfung ist v.a. bei Reisen in den „Meningitis-Gürtel", in Länder mit aktuellen Ausbrüchen und für engen Kontakt mit der einheimischen Bevölkerung, z.B. medizinisches Personal und Entwicklungshelfer zu

empfehlen. Für Pilger nach Mekka ist die Impfung gegen A, C, W-135, Y vorgeschrieben. Impfungen gegen Meningokokken B (Bexsero® oder Trumenba®) können bei Reisen in europäische Länder, Nordamerika und Neuseeland sinnvoll sein.

Polio: Für Deutschland empfiehlt die STIKO Grundimmunisierung sowie eine einmalige Auffrischimpfung. Bei Reisen in verschiedene Länder kann jedoch eine Auffrischimpfung zum Individualschutz und Verhinderung des Exports zirkulierender Virenstämme notwendig werden. Die Übertragung von Polioviren erfolgt überwiegend fäkal-oral. Von den ursprünglich zirkulierenden Wildpolioviren (WPV) existiert nur noch WPV-1. Endemisch ist das WPV-1 in Afghanistan und Pakistan sowie aktuell auch in Malawi. Neben WPV-1 zirkulieren in vielen Ländern mutierte Impfviren („circulating vaccine derived Poliovirus", cVDPV), die vom oralen Impfstoff abgeleitet sind. Die WHO aktualisiert vierteljährlich die Liste der Länder, für die besondere Vorschriften gelten (WHO 2022). In der nachfolgenden Tabelle sind die Empfehlungen zusammengefasst (STIKO 2022, WHO 2022).

Tabelle 1: Länderspezifische Empfehlungen für Polio

Indikation	Länder	Impfempfehlung
WPV1-endemisch cVDPV1-3	Afghanistan, Malawi, Pakistan cVDPV1: Jemen, Madagaskar cVDPV3: Israel, Palästina cVDPV2: Afghanistan, Ägypten, Äthiopien, Benin, Burkina Faso, Dschibuti, D.R. Kongo, Gambia, Guinea, Guinea-Bissau, Iran, Jemen, Kamerun, Liberia, Madagaskar, Mauretanien, Mosambik, Niger, Nigeria, Pakistan, Rep. Kongo, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Südsudan, Tadschikistan, Tschad, Uganda, Ukraine, Zentralafrikanische Republik	Eine Nachweispflicht besteht für WP1- und cVDPV1- und cVDPV-3 endemische Länder. • Aufenthalt ≤4 Wochen: Auffrischimpfung, wenn letzte Impfung vor mehr als 10 Jahren. • Aufenthalt >4 Wochen: Impfung soll bei Ausreise aus dem betroffenen Land nur 4 Wochen bis 12 Monate zurückliegen
Vulnerabel, politisch instabil oder Surveillance nicht gesichert	Algerien, Äquatorialguinea, Bosnien-Herzegowina, Burundi, China, Elfenbeinküste, Gabun, Ghana, Haiti, Indonesien, Irak, Kenia, Kiribati, Komoren, Laos, Libyen, Malaysia, Mali, Myanmar, Osttimor, Papua-Neuguinea, Philippinen, Rumänien, Sudan, Syrien, Togo, Vanuatu, Venezuela	Auffrischimpfung, wenn letzte Impfung vor mehr als 10 Jahren
Sonstige	Saudi-Arabien	Impfpflicht bei Einreise aus Risikoregionen. Die Impfung muss 4 Wochen bis 12 Monate zurückliegen.

Die Impfung sollte als internationales Zertifikat im Impfpass eingetragen werden (analog Gelbfieber). Die Polioauffrischungen – auch im reisemedizinischen Kontext – gelten als Indikationsimpfungen und können daher zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt werden.

Influenza: wird in der Reisemedizin oft vergessen. Möglicherweise ist die Influenza-Impfung sogar die wichtigste Reiseimpfung. Die saisonale Aktivität auf der Südhalbkugel in unseren Sommermonaten ist zu beachten! Daher sollte ggf. auch für

Reisende auf die Südhalbkugel ein aktualisierter Impfstoff über die internationale Apotheke bestellt und geimpft werden.

COVID-19: Seit Beginn der COVID-19 Pandemie haben internationale Reisetätigkeiten eine wichtige Rolle bei der Verbreitung und Infektion mit SARS-CoV-2 gespielt. Ein vollständiger Impfschutz gemäß den aktuellen STIKO-Empfehlungen ist daher unbedingt anzuraten (siehe Kapitel *Impfungen*). Die im Zielland gültigen Einreisebeschränkungen, anerkannte Impfstoffe und Impfschemata sollten vor der Reise auf der Seite des Auswärtigen Amtes überprüft werden (Auswärtiges Amt 2022). Die in der EU zugelassenen Impfstoffe werden bis auf ganz wenige Ausnahmen in allen Ländern anerkannt.

EBOLA: Inzwischen existieren 2 Vektorvirusimpfstoffe gegen die Zaire-Variante von Ebola. Diese haben eine Relevanz für medizinisches Personal bei Einsätzen in Ausbruchsgebieten, für touristische Reisen spielt die Impfung keine Rolle.

Einreisebestimmungen und Krankenversicherung

In einigen Ländern gibt es leider immer noch Einreisebeschränkungen für HIV-infizierte Personen, vor allem bei längeren Aufenthalten für Beruf oder Studium. Um Probleme zu vermeiden, sollten Betroffene die Einreisebestimmungen des Ziellandes kennen. Einen Überblick bietet der „Schnellfinder 2016" der DAH (www.aidshilfe.de/shop/schnellfinder-2016), deren Datenbank in Kooperation mit der European Aids Treatment Group im Internet verfügbar ist (www.hivtravel.org). Reiseversicherungen schließen vorhandene Erkrankungen fast immer aus und lehnen Menschen mit HIV oft explizit ab. Im Ausland gibt es jedoch Reiseversicherungen, die eine bestehende HIV-Infektion einschließen (z.B. World First, www.world-first.co.uk).

Spezielle Risiken

Reisediarrhoe

Enterische Infektionen sind die häufigsten importierten Infektionen nach Fernreisen (Steffen 2015, Schlagenhauf 2015). Etwa 10–40 % der Reisenden haben während eines zweiwöchigen Aufenthaltes Diarrhoe. Bei HIV-Infizierten ist das Risiko für Durchfallerkrankungen besonders erhöht, dabei können auch Erreger wie Cryptosporidien, *Isospora belli* und *Giardia lamblia* gehäuft auftreten (Steffen 2015). Dabei ist das Risiko regional unterschiedlich: am höchsten ist es in Afrika, dem indischen Subkontinent, Südostasien und Südamerika. Die häufigsten Erreger sind Bakterien, allerdings ist die Lambliasis (Giardia lamblia) in der Inzidenz deutlich zunehmend und häufig ein relevantes Problem. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind weltweit *Campylobacter* spezies, *Salmonella* spezies (non-typhi) und *Shigella* spezies (Schlagenhauf 2015). Zu beachten sind zunehmende Resistenzen bei *Campylobacter* spezies gegenüber Chinolonen (bis zu 90 %!) v.a. auf dem indischen Subkontinent und in Südostasien (Ricotta 2014). Ein zunehmendes Problem stellt zudem die Selektion von extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) produzierenden Enterobacteriaceae durch die Anwendung von Antibiotika bei der Reisediarrhoe dar. Insbesondere die Kombination von Loperamid und Antibiotika zeigte in einer Studie bei 71 % der Reiserückkehrer den Nachweis von ESBL (Kantele 2016). In Europa ist es zudem zu mehreren Ausbrüchen von Enteritiden bei MSM mit dem Nachweis extrem resistenter Shigellen-Stämme gekommen (ECDC 2022).

Die Standardempfehlung „Boil it, cook it, peel it, or forget it" ist sinnvoll, allerdings ist die Effektivität durch Studien nicht belegt. Zusätzlich sollte bei Reisen in tropi-

sche Länder auf Eiswürfel in Bars oder Restaurants verzichtet werden, da diese häufig kontaminiert sind. Der Nutzen einer prophylaktischen Einnahme von Probiotika nicht belegt. Die prophylaktische Einnahme von Antibiotika, insbesondere von Chinolonen, ist aufgrund der Resistenzsituation nicht zu befürworten. Allerdings kann das nicht resorbierbare Antibiotikum Rifaximin die Inzidenz der Reisediarrhoe durchaus senken, dabei besteht allerdings kein sicherer Schutz vor invasiven bakteriellen Erregern (Steffen 2015).
Neben der oralen Rehydratation eignen sich zur Selbsttherapie bei kurzen, milden Verläufen Präparate mit Tanninalbuminat und Ethacridinlactat (Tannacomp®). Vorübergehend können auch Motilitätshemmer (Loperamid) eingesetzt werden, allerdings ist von einer längeren Anwendung abzusehen. Bei moderaten oder schwereren Verläufen mit systemischen Symptomen (Fieber und/oder blutiger Diarrhoe) sollte eine antibiotische Selbsttherapie erfolgen. Aufgrund der oben beschriebenen zunehmenden Chinolon-Resistenzen insbesondere bei Campylobacter spezies bietet sich Azithromycin an, relevante Resistenzen sind selten (Steffen 2015, Tribble 2007).

Malariaprophylaxe

Die Malaria kommt in tropischen und subtropischen Regionen Afrikas, Südamerikas, Mittelamerikas und Asiens vor. Überträgermücke sind weibliche Anopheles spezies. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 1.022 (zu 96 % aus afrikanischen Ländern importierte) Malariainfektionen gemeldet. Häufigste Form war die Malaria tropica (56 %), gefolgt von der Malaria tertiana (kumulativ 39 %). Tertiana-Fälle nahmen zuletzt deutlich zu (RKI 2014). Dies ist wichtig zu bedenken, da bei der Malaria tertiana durch in der Leber persistierende Erregerformen (Hypnozoiten) auch Spätrezidive auftreten können (bis zu 1 Jahr!). Bei HIV-Infizierten ist das Risiko für eine Malaria und für komplizierte Fälle erhöht. Auf der anderen Seite kann eine Malaria den Verlauf eine HIV-Infektion ungünstig beeinflussen (Flateau 2011, van Geertruden 2014). Daher ist eine Beratung zur Malariaprophylaxe essentiell. Die Basis stellt dabei die Expositionsprophylaxe mit konsequentem Mückenschutz dar. Hierdurch kann das Risiko bis zu 90 % reduziert werden. Zusätzlich werden dadurch auch andere arthropod übertragene Infektionen verhindert, z.B. Dengue-Fieber, Chikungunya oder Zika-Virus bzw. durch Zecken übertragene Erkrankungen wie FSME oder die Rickettsiose. Eine Expositionsprophylaxe umfasst den konsequenten Einsatz von Repellentien auf unbedeckten Hautstellen, sowohl tagsüber als auch nachts. Zu bevorzugen sind dabei Repellentien mit DEET oder Icaridin als Wirkstoff (DTG 2021). Zusätzlich sollte in den Dämmerungsstunden hautbedeckende, helle Kleidung getragen werden. Das Schlafen unter Moskitonetzen (möglichst imprägniert) und/oder Schlafen in Räumen mit Klimaanlagen sind weitere wesentliche Maßnahmen. Aufgrund der weit verbreiteten Resistenzen gegen Chloroquin und Sulfadoxin/Pyrimethamin wird zusätzlich in Gebieten mit hohem Risiko eine Prophylaxe mit Atovaquon/Proguanil und Doxycyclin empfohlen (DTG 2021). Für letzteres besteht jedoch in Deutschland keine Zulassung. Mefloquin kann aufgrund neuropsychiatrischer Nebenwirkungen nur noch bedingt und für bestimmte Indikationen (z.B. Langzeitaufenthalte, Schwangere, Kinder) empfohlen werden. Eine Chemoprophylaxe schützt jedoch nicht vollständig vor der Malaria. Daher sollte bei Fieber nach Tropenaufenthalt immer eine Malaria ausgeschlossen werden. In einigen Gebieten mit niedrigem oder mittlerem Malariarisiko wird alternativ eine notfallmäßige Selbstbehandlung („Standby“) empfohlen (DTG 2021). Zu beachten sind relevante Interaktionen mit den antiretroviralen Substanzen (siehe auch www.hiv-druginteractions.org). Das geringste Potential hat Doxycyclin (Abgrall 2013), bei dem jedoch die potentielle Phototoxizität ein Problem ist.

Eine wichtige Gruppe bei der Malaria-Beratung sind die „Visiting-friends-and-relatives“ (VFR). Diese haben in ihrem Herkunftsland häufig Malariaepisoden in abnehmender Krankheitsintensität durchgemacht und sind oft nachlässig mit einer Chemoprophylaxe. Die erworbene Teilimmunität gegen Malaria verliert sich jedoch bei Aufenthalten von mehr als 6 Monaten außerhalb der endemischen Gebiete.

Atemwegsinfektionen, TBC

Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Gesundheitsproblemen nach Reisen (Schlagenhauf 2015). Daher sollte immer auch auf einen ausreichenden Impfschutz gegen Pneumokokken und Influenza (saisonale Aktivität auf der Südhalbkugel in unseren Sommermonaten!) geachtet werden.
Das Tuberkulose-Risiko ist in fast allen (sub)tropischen Ländern deutlich höher als in Deutschland. Vor und nach längeren Reisen ist deshalb ein Interferon-Assay (IGRA) sinnvoll (Rieder 2001, Bhadelia 2007). Menschen mit reaktivem Test (oder nach bekannter Hochrisikoexposition) sollten ggf. wie eine latente Tuberkulose behandelt werden (siehe *TB*-Kapitel). Risikobereiche wie Krankenhäuser, Gefängnisse oder Obdachlosenheime sind zu meiden oder ggf. geeignete Masken zu tragen.

Masern

Laut WHO gab es 2002 weltweit mehr als 20 Millionen Erkrankungen und etwa 600.000 Tote. Bei HIV-Infizierten treten Masern häufiger auf und verlaufen schwerer, zudem wird das Virus länger ausgeschieden, was besonders in Afrika ein Problem ist (Moss 2006). US-Untersuchungen zeigten eine hohe Mortalitätsrate, meist als Folge einer Riesenzell-Pneumonitis (Kaplan 1996). Bei nicht immunen HIV-PatientInnen ist daher eine aktive oder passive Immunisierung vor Reisen in Gebiete mit erhöhtem Masernrisiko empfehlenswert (siehe Kapitel *Impfungen*).

Leishmaniasis

Die viszerale Leishmaniasis (Kala Azar) ist wegen ihres lebensbedrohlichen Verlaufs, der oft verzögerten Diagnosestellung und eingeschränkter Therapieoptionen eine gefürchtete opportunistische Erkrankung (siehe *OI*-Kapitel). In Deutschland werden die meisten Fälle aus Mittelmeerländern importiert, vor allem bei langen Reisen. HIV-PatientInnen haben ein höheres Infektionsrisiko (Weitzel 2005), vor allem bei CD4-Zellen unter 200/µl (Kaplan 1996). Die Infektion kann latent verlaufen und sich erst viele Jahre nach Exposition manifestieren. Besonders bei schlechtem Immunstatus sollte auf das in Mittelmeerländern vorhandene Risiko hingewiesen werden. Zur Vermeidung sind die Maßnahmen zum Mückenschutz zu befolgen (s. o.); wegen der geringen Größe der Vektoren ist ein feinmaschiges Mückennetz mit Imprägnierung ratsam. Die kutane Leishmaniasis scheint bei HIV nicht gehäuft aufzutreten.

Endemische Mykosen

Diese sind selten, können aber lebensbedrohlich sein und sich auch noch Jahre nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet manifestieren. Infektionen mit *Penicillium marneffei*, *Histoplasma capsulatum* oder *Cryptococcus neoformans* gehören in den entsprechenden Endemiegebieten zu den häufigsten opportunistischen Infektionen und sind somit häufig Indikatorerkrankungen (Lortholary 2013) (siehe auch *OI*-Kapitel). Besondere Expositionsrisiken, u.a. mit Staub- oder Erdboden (Baustellen, Landwirtschaft, Gartenarbeit oder Ausgrabungen), sollten immundefiziente Personen vermeiden. Im Einzelfall (v.a. bei fortgeschrittenem Immundefekt) kann eine Primärprophylaxe – je nach Erreger mit Fluconazol oder Itraconazol – erwogen werden.

Sexuell übertragene Infektionen (STD)

Reisen sind mit häufigeren sexuellen Kontakten und seltenerem Gebrauch von Kondomen assoziiert (Matteelli 2001). Das STD-Risiko ist deutlich erhöht (Richens 2006). 23 % der HIV-infizierten Reisenden gaben an mit neuen Partnern sexuelle Kontakte gehabt zu haben, dabei hatten nur 58 % einen Kondom benutzt (Salit 2005). Reisende sollten auf STD hingewiesen und der Gebrauch von Kondomen dringend empfohlen werden.

Sonstige Parasiten

Folgende parasitäre Erreger sind relevant:

Strongyloides stercoralis, ein in den Tropen/Subtropen vorkommender Nematode, wird durch kutane Invasion von Larven bei Kontakt mit kontaminiertem Boden übertragen. Bei Immunsupprimierten kann es zu einem oft letalen „Hyperinfektionssyndrom" kommen. Bei HIV-PatientInnen ist es eher selten, Risikofaktoren sind Therapie mit Kortikosteroiden oder HTLV-1-Infektionen (Toledo 2015).

Trypanosoma cruzi, der Erreger der Chagas-Krankheit, ist in Lateinamerika endemisch und wird durch Raubwanzen übertragen. Auch orale Infektionen durch kontaminierten Frucht- oder Zuckerrohrsaft sind möglich. Bei schwerem Immundefekt kann die chronische Infektion zu schweren Enzephalitiden führen, deren Läsionen bildmorphologisch der zerebralen Toxoplasmose ähneln (Rocha 1994).

Babesia sp. sind weltweit vorkommende, durch Zecken übertragene Protozoen. Lebensbedrohliche Erkrankungen, die klinisch einer Malaria ähneln, treten bei Immundefekt gehäuft auf (Falagas 1996).

Freilebende Amöben sind weltweit vorkommende Bewohner von Feuchtbiotopen. *Acanthamoeba sp.* und *Balamuthia mandrillaris* können als opportunistische Erreger bei Menschen mit HIV eine granulomatöse Enzephalitis sowie schwere lokale Infektionen von Haut und Hornhaut verursachen (Barratt 2010).

Schistosoma sp., Erreger der Bilharziose, sind bei HIV-PatientInnen weniger effektiv zu behandeln (Kallestrup 2006) und haben, wie auch andere Wurminfektionen, über eine chronische Immunstimulation einen negativen Einfluss auf die HIV-Infektion (Secor 2006). Von Süßwasserbaden in Regionen, in denen die Bilharziose endemisch ist (v. a. Afrika, Südostasien und Südamerika), sollte abgeraten werden.

Medizinische Probleme nach der Reise

Jede Erkrankung, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Reise steht, sollte umgehend abgeklärt werden. Die Seltenheit vieler Tropenerkrankungen führt oft zu einer verzögerten Diagnose (Weitzel 2005). Zudem manifestieren sich Tropenerkrankungen bei HIV oftmals atypisch (Karp 1999). Die ohnehin sehr breite Differentialdiagnose ist nach Auslandsreisen noch komplexer und bedarf einer engen Kooperation zwischen HIV-Schwerpunkt und Tropenmedizin.

Links

- Weltgesundheitsorganisation, WHO: Aktuelle Meldungen, Länderinformationen, Informationen zu Impfungen etc.: www.who.int
- ProMedMail: Seite der International Society for Infectious Diseases mit aktuellen Ausbrüchen: http://www.promedmail.org/
- Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft mit aktuellen Impfempfehlungen und Empfehlung zur Malariaprophylaxe: www.dtg.org
- CRM Centrum für Reisemedizin mit aktuellen reisemedizinischen Meldungen, Informationen zu Ländern und spezialisierten Ärzten inkl. Gelbfieberimpfstellen: www.crm.de

- Fit for travel: Infoservice mit aktuellen Meldungen und Infos zu Ländern und spezialisierten Ärzten inkl. Gelbfieberimpfstellen: https://www.fit-for-travel.de/
- Globale Datenbank in Kooperation mit der European Aids Treatment Group zu Restriktionen für HIV-Infizierte: http://www.hivtravel.org/
- Beispiel für Reiseversicherung trotz HIV: www.world-first.co.uk

Literatur

Abdolrasouli A, McMillan A, Ackers JP. Sexual transmission of intestinal parasites in men who have sex with men. Sex Health 2009;6:185-94.

Abgrall S, Le Bel J, Lele N, et al. Lack of effect of doxycycline on trough concentrations of protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2013, 14:313-8.

Ahmed T, Bhuiyan TR, Zaman K, et al. Vaccines for preventing enterotoxigenic Escherichia coli diarrhoea. Cochrane Data Syst Rev 2013 7:CD009029.

Anwar E, Goldberg E, Fraser A, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 2, ;1:CD001261.

Aung AK, Trubiano JA, Spelman DW. Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travellers (HIV, solid organ transplant and haematopoeitic stem cell transplant recipients): A review. Travel Med Infect Dis 2015, 13:31-47.

Auswärtiges Amt. Aktuelle Reisewarnungen anlässlich der COVID-19-Pandemie. Verfügbar utner : https://www.auswaertiges-amt.de/de/ReiseUndSicherheit/covid-19/2296762

Barratt JL, Harkness J, Marriott D, et al. Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people. Clin Micr Rev 2010;23:795-836.

Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 23;1:CD010929.

Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. Am J Med 2007, 120:574-80.

Chadwick DR, Geretti AM. Immunization of the HIV infected traveller. AIDS 2007; 21:787-94.

Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, et al. One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly. J Travel Med 2016, 23.

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. (DTG) 2022: Empfehlungen Reiseimpfungen. Verfügbar unter: https://www.dtg.org/images/Startseite-Download-Box/2022_DTG_Empfehlungen_Reiseimpfungen.pdf

DTG: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der Malaria der DTG 2021. Abrufbar unter: https://www.dtg.org/images/Startseite-Download-Box/2021_DTG_Empfehlungen_Malaria.pdfECDC.

European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in extensively-drug resistant Shigella sonnei infections in men who have sex with men in the EU/EEA and the UK – 23 February 2022. ECDC: Stockholm; 2022

Falagas ME, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. Clin Infect Dis 1996;22:809-12.

Flateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. Lancet Inf Dis 2011;11:541-56.

Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. Am J Trop Med Hyg 2013, 89:434-44.

Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2009 Jun 24;27 Suppl 2:B51-63.

Hayes C, Elliot E, Krales E, Downer G. Food and water safety for persons infected with human immunodeficiency virus. CID 2003;36(Suppl 2):S106-9.

Igreja R. Travel medicine and HIV infection. Review. Int J STD AIDS 2008;19:577-80.

Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et al. Schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwe: efficacy of treatment of schistosomiasis in individuals with HIV coinfection. Clin Infect Dis 2006;42:1781–9.

Kantele A, Mero S, Kirveskari J, Lääveri T. Increased Risk for ESBL-Producing Bacteria from Co-administration of Loperamide and Antimicrobial Drugs for Travelers' Diarrhea. Emerg Infect Dis 2016, 22:117-20.

Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, et al. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. Am J Trop Med Hyg 1996;55:1-11.

Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in HIV-infected patients. CID 1999;28:947-63.

Kendall ME, Crim S, Fullerton K, et al. Travel-associated enteric infections diagnosed after return to the United States, Foodborne Diseases Active Surveillance Network (Food- Net), 2004-2009. CID 2012 Jun;54 Suppl 5:S480-7.

Lortholary O, Charlier C, Lebeaux D, Lecuit M, Consigny PH. Fungal infections in immunocompromised travelers. Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(6):861-9.

Matteelli A, Carosi G. Sexually transmitted diseases in travelers. Clin Infect Dis 2001;32:1063-7.

Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. Nat Rev Microbiol 2006;4:900-908.

Nielsen US, Jensen-Fangel S, Pedersen G, et al. Travelling with HIV: a cross sectional analysis of Danish HIV-infected patients. Travel Med Inf Dis 2014, 12:72-8.

Nothdurft HD, Dahlgren AL, Gallagher EA, et al. The risk of acquiring hepatitis A and B among travelers in selected Eastern and Southern Europe and non-European Mediterranean countries: review and consensus statement on hepatitis A and B vaccination. J Travel Med 2007, 14:181-7.

Pacanowski J, Lacombe K, Campa P, et al. Plasma HIV-RNA is the key determinant of long- term antibody persistence after Yellow fever immunization in a cohort of 364 HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2012, 59:360-7.

Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travellers: a review. Travel Med Infect Dis 2006;4:184-95.

Ricotta EE, Palmer A, Wymore K, et al. Epidemio- logy and antimicrobial resistance of interna- tional travel-associated Campylobacter infections in the United States, 2005-2011. Am J Public Health 2014, 104:e108-14.

Rieder HL. Risk of travel-associated tuberculosis. Clin Infect Dis 2001;33:393-6.

RKI. Infektionsepidemiologische Jahrbuch meldepflichtiger Erkrankungen für 2014. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/ Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2014. pdf?__blob=publicationFile

Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, et al. Pathology of patients with Chagas' disease and AIDS. Am J Trop Med Hyg 1994;50:261-8.

Salit IE, Sano M, Boggild AK, Kain KC. Travel patterns and risk behaviour of HIV-positive people travelling internationally. CMAJ 2005;172:884-8.

Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, et al. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. Lancet Infect Dis 2015, 15:55-64.

Schwartz BS, Rosen J, Han PV, et al. Immunocompromised Travelers: Demographic Characteristics, Travel Destinations, and Pretravel Health Care from the U.S. Global TravEpiNet Consortium. Am J Trop Med Hyg 2015, 93: 1110–1116.

Secor WE. Interactions between schistosomiasis and infection with HIV-1. Parasite Immunol 2006;28:597–603.

Sherrard AW, McCarthy AE. Travel patterns and health risks for patients infected with HIV. Travel Med Infect Dis 2009;7:291-5.

Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. JAMA 2015, 313:71-80.

STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) zu Reiseimpfungen. Epid Bull 2022;14:1–184 | DOI: 10.25646/9820.2. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/14_22.pdf?__blob=publicationFile

Toledo R, Muñoz-Antoli C, Esteban JG. Strongyloidiasis with emphasis on human infections and its different clinical forms. Adv Paras 2015;88:165-241.

Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. Clin Infect Dis 2007, 44:338-46.

van Geertruyden JP. Interactions between malaria and human immunodeficiency virus anno 2014. Clin Microbiol Infect 2014;20:278-85.

Weitzel T, Muhlberger N, Jelinek T, et al. Imported leishmaniasis in Germany 2001-2004: data of the SIMPID surveillance network. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:471-6

WHO. World Health Organization. WHO Position paper on vaccines and vaccination against yellow fever. Weekly epidemiological record. 5 July 2013, 88th year. No. 27, 2013, 88, 269– 284.

WHO. World Health Organization. Countries with risk of yellow fever transmission and countries requiring yellow fever vaccination (May 2021). https://www.who.int/publications/m/item/countries-with-risk-of-yellow-fever-transmission-and-countries-requiring-yellow-fever-vaccination-(may-2021)

WHO. World Health Organization. Statement of the Thirty-first Polio IHR Emergency Committee. https://www.who.int/news/item/11-03-2022-statement-of-the-thirty-first-polio-ihr-emergency-committee

16. Die HIV-2-Infektion

DIRK BERZOW UND CHRISTIAN HOFFMANN

HIV-2 ist weniger verbreitet als HIV-1. Die etwa 1–2 Millionen mit HIV-2 infizierten Menschen leben überwiegend in Westafrika (Gottlieb 2018). Im Folgenden wird die im Vergleich zu HIV-1 deutlich limitierte Datenlage zusammengefasst.

Entdeckung und Ursprung

1986 isolierten Luc Montagnier und KollegInnen ein neues humanes Retrovirus aus PatientInnen westafrikanischer Herkunft (Guinea-Bissau und Kapverdische Inseln). Diese präsentierten zwar klinisch das AIDS-Vollbild, aber die Seren reagierten gar nicht oder nur schwach mit den *env*- bzw. *gag*-Epitopen von HIV-1 (Clavel 1986). Das fortan HIV-2 genannte Virus ist neben HIV-1 ein weiteres Primaten-Lentivirus. Auf Proteinebene besteht im Bereich der *gag*- und des *pol*-Proteine eine Übereinstimmung zu 55 %, und im Bereich der *env*-Proteine zu 35 %. Entstanden ist HIV-2 aus einer die Speziesgrenzen überspringenden Übertragung von SIV von „Sooty Mangabeys" (Rußmangaben) auf Menschen in Westafrika. Bisher sind neun Subtypen bekannt. Der häufigste Subtyp A tritt v.a. in Senegal, Gambia, Guinea-Bissau, Elfenbeinküste, Ghana und auf den Kapverdischen Inseln auf, Subtyp B in der Elfenbeinküste, in Ghana, Burkina Faso und Mali. Die Subtypen C bis I sind äußerst selten („dead-end-infections"). Es gibt bisher keine Hinweise auf Unterschiede zwischen Subtypen hinsichtlich Verlauf oder Therapie (Visseaux 2016).

Epidemiologie

Das Land mit der höchsten HIV-2-Prävalenz ist Guinea-Bissau, bemerkenswerterweise mit abnehmender Tendenz. 1987 wurde die Prävalenz bei Erwachsenen auf 8,9 % geschätzt, 2017 auf 3,4 %. In der gleichen Zeit stieg die Prävalenz von HIV-1 von 0 auf 4 % (Jespersen 2020). Für Senegal, Gambia, Sierra Leone und Elfenbeinküste wird eine Prävalenz von 1–5 % angegeben. Die anderen westafrikanischen Staaten haben eine Prävalenz von unter 1 % (Visseaux 2016). In Europa sind die Länder mit den meisten HIV-2-infizierten Personen Portugal (ca. 2000), Frankreich (ca. 1200) und Spanien (ca. 400). Auch in Großbritannien, Belgien, den Niederlanden sowie in Mozambique, Angola, Brasilien, Indien (Goa-Region) und den USA kommen HIV-2-Fälle in nennenswerter Zahl vor (Berzow 2020). Für Deutschland schätzt das Robert-Koch-Institut die Gesamtzahl der HIV-2-Monoinfektionen auf ca. 100. Es werden jährlich etwa 10 Neudiagnosen gemeldet (mündliche Mitteilung, Daniel Schmidt, RKI). In der portugiesischen CHLO-Kohorte (Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, n=180) sind zwei Drittel weiblich, 75 % stammen aus Guinea Bissau, 20 % von den Kapverdischen Inseln (Perpetua Gomez, mündliche Mitteilung).

Diagnostik

Die heutigen Screening-Tests der 4. Generation (Antikörper- und Antigen-Suchtests) enthalten HIV-1- und HIV-2-Antigene. HIV-2-Antikörper werden zuverlässig erkannt. Die Phase zwischen Infektion und Serokonversion kann allerdings um einige Wochen länger ausfallen. Zudem ist für den Antigennachweis (bei HIV-2: p26) von einer geringeren Sensitivität auszugehen (mündliche Mitteilung, Josef Eberle, Nationales Referenzzentrum München). Bei einem positivem HIV-Screening-Test ohne Nachweis von HIV-1-RNA oder bei sehr niedriger HIV-1-RNA sollte explizit auf HIV-2-Antikörper untersucht werden – vor allem bei westafrikanischen PatientInnen und ihren

potentiellen PartnerInnen. Als Bestätigungstest sollten bei Verdacht standardisierte HIV-1/HIV-2-Immunoblots oder andere Antikörperdifferenzierungstests verwendet werden. Nukleinsäureassays wie die HIV-2-RNA-PCR eignen sich nicht als Bestätigungstests, da in vielen Fällen auch ohne Therapie keine messbare Viruslast vorliegt. Gelegentlich kann es problematisch sein, HIV-2-Mono-Infektionen von dualen (HIV-1/HIV-2) Infektionen zu unterscheiden. Letztere sind allerdings selten. Mit modernen Antikörper-Differenzierungstests lag ihr Anteil in einer französischen Studie bei nur 0,1 % der HIV-2-Neuinfektionen (CNdS 2017). Eine duale Infektion könnte übersehen werden, wenn im Bestätigungstest nicht nach HIV-1 und HIV-2 differenziert wurde. In diesem Fall kann es unter einer für HIV-2 ungeeigneten ART dazu kommen, dass der immunologische Erfolg trotz Abfall der HIV-1-Viruslast ausbleibt. Spätestens dann ist es ratsam, eine duale Infektion noch einmal zu erwägen und sich an Speziallabore oder das Referenzzentrum (Max-von-Pettenkofer-Institut, LMU München) zu wenden.

Transmission

HIV-2 wird wie HIV-1 sexuell, perinatal und hämatogen übertragen. Die sexuelle Transmissionsrate ist allerdings 3–9 mal niedriger (Gilbert 2003). Wie im peripheren Blut ist auch in Samenflüssigkeit und Genitalsekreten bei HIV-2 weniger Virus nachweisbar (Gottlieb 2006). Auch Transmissionen bei Geburt oder durch Stillen sind um ein Mehrfaches seltener (O'Donovan 2000). In der französischen ANRS-Kohorte kam es zwischen 1986 und 2007 bei insgesamt 223 Schwangeren mit HIV-2 nur zu zwei vertikalen Transmissionen, obgleich nur 57 % der Frauen antiretroviral behandelt wurden und 68 % vaginal entbanden (Burgard 2010).

Besonderheiten der Pathogenese und Verlauf

Die Krankheitsprogression bei HIV-2-Infektion ist anders als bei HIV-1. Sowohl Anteil der „Progressors" als auch Geschwindigkeit sind niedriger. In afrikanischen Kohorten blieb ein großer Teil der Infizierten in den ersten Jahren klinisch symptomlos (Berry 2002). Diese asymptomatische Phase ist allerdings auch nicht unbegrenzt. Über längere Zeit kommt es letztlich doch meist zu einer Krankheitsprogression. In der französischen Kohorte blieben 6 % über 8 Jahre asymptomatisch und 9 % über 10 Jahre ohne nachweisbare Viruslast (Thiebaut 2011). Etwa 55 % waren bereits bei Diagnose wegen Krankheitsprogression behandlungsbedürftig (Drylewicz 2008). In einer Langzeit-Kohortenstudie aus Guinea-Bissau hatten 40 % der 464 HIV-2-Infizierten nach 10 Jahren AIDS entwickelt, im Vergleich zu 80 % der 404 HIV-1-Infizierten. Die Raten nach 15 Jahren lagen bei 50 % und 90 %. Mit HIV-2 traten AIDS und Tod nach durchschnittlich 14,3 und 15,6 Jahren auf, mit HIV-1 dagegen schon nach 6,3 und 8,2 Jahren (Esbjörnsson 2018). Im Fall einer Progression zeigt sich auch bei HIV-2 das typische Spektrum opportunistischer Infektionen und AIDS-Erkrankungen (Jaffar 2004). In der portugiesischen CHLO-Kohorte erfüllten bei Diagnosestellung 31 % die Kriterien für AIDS, 24 % hatten eine CD4-Zellzahl von weniger als 200/µl (Perpetua Gomez, mündliche Mitteilung).

Eine weitere Besonderheit von HIV-2 ist die im Vergleich zu HIV-1 um ca. 30–100-fach niedrigere Virämie (MacNeil 2007). Dagegen ist die Menge der proviralen DNA mit ca. 200 Kopien pro 10^5 PBMC etwa gleich hoch (Popper 2000, Matheron 2003). Die Replikation von HIV-2 wird vermutlich während der späten Transkription auf mRNA blockiert (Soares 2012).

In der französischen HIV-2-Kohorte lag die Plasma-RNA im Mittel bei nur 1.000 Kopien/ml, in 52 % lag keine detektierbare Viruslast vor (Matheron 2003). Eine Plasma-Viruslast oberhalb von 1.000 Kopien/ml gilt als hoch. Sie ist ein positiver Prädiktor für Krankheitsprogression. Infizierte mit niedriger Viruslast (<100 Kopien/ml)

sind meist „Non-Progressors“, mit minimaler Immunaktivierung und Beeinträchtigung der T-Zellen. Hochvirämische Personen mit HIV-2 (>1.000 Kopien/ml) zeigen im Vergleich zu HIV-1 keine Unterschiede, weder immunologisch noch klinisch (Hegedus 2014, Hansmann 2005). Weil es in ca. 20 % auch ohne Virämie zu einer Krankheitsprogression kommen kann (Hoenge 2019), bleibt die CD4-Zellzahl ein wichtiger Parameter für das Monitoring (vor und unter Therapie).

Bei Unbehandelten liegt der durchschnittliche jährliche Abfall der CD4-Zellen bei 9/µl pro Jahr (Drylewicz 2008), in etwa ein Fünftel des üblichen Abfalls bei HIV-1 (Matheron 2003). Der Abfall korreliert mit der Höhe der Viruslast und mit dem Grad der Immunaktivierung (Soares 2011). Ein kontinuierlicher Abfall von mehr als 10 % pro Jahr (Hansmann 2005) oder auf weniger als 200/µl (Matheron 2003) ist klar mit Krankheitsprogression und Mortalität assoziiert (Schim van der Loeff 2010, Hegedus 2014). In einer Studie aus Guinea-Bissau lag die CD4-Zellzahl bei Erstdiagnose AIDS mit HIV-2 bei 237/µl, im Vergleich zu 137/µl bei HIV-1 (Esbjörnsson 2018).

Für die klinischen Unterschiede zu einer HIV-1-Infektion wurden einige immunologische Korrelate gefunden. So sind Funktionalität und Regenerationsfähigkeit der T-Zellen (v.a. der CD8-Zellen) bei der HIV-2-Infektion besser erhalten. HIV-2 induziert eine geringere Immunaktivierung, niedrigere ß2-Mikroglobulin-Spiegel und eine geringere Expression von Apoptose-Markern als HIV-1. Bei höherer Virämie ist die Immunaktivierung dann allerdings ähnlich ausgeprägt (Nyamweya 2013, Angin 2016, Buggert 2017). Neutralisierende Antikörper sind bei HIV-2 in Breite und Bindungsstärke oft besser (Marcelino 2012). Es gibt keine Kreuz-Neutralisation zwischen HIV-2 und HIV-1 (Rodriguez 2007).

Duale Infektion mit HIV-1 und HIV-2

Duale Infektionen treten vor allem in Hochinzidenzgebieten auf. Einer Metaanalyse zufolge ähnelt die Mortalität der der HIV-1-Monoinfektion (Prince 2014). Ohne Behandlung scheint HIV-1 im Verlauf HIV-2 zu „verdrängen“: In einer senegalesischen Kohorte waren anfangs oft noch beide Viren in Blut und Genitalsekreten nachweisbar. Je fortgeschrittener die Infektion, desto eher fand sich nur noch HIV-1 (Raugi 2013). Superinfektionen sind auch in Europa möglich: Aus Portugal wurde ein HIV-1-Patient berichtet, dessen CD4-Zellen trotz einer scheinbar suffizienten und mehrfach umgestellten ART kontinuierlich über drei Jahre von mehr als 1000 auf unter 100/µl fielen. Nach erneuten Antikörper-Differenzierungstests konnte der Erwerb einer HIV-2-Infektion (unter TDF/FTC und ATV/r) und somit die duale Infektion gesichert werden. HIV-2-RNA wurde im Blut nachgewiesen, es fanden sich diverse Resistenzmutationen. Nach Umstellung auf eine resistenz-adaptierte Kombination zeigte sich ein gutes virologisches und immunologisches Ansprechen (Ceia 2019).

Antiretrovirale Therapie der HIV-2-Infektion

Alle antiretroviralen Medikamente wurden nur gegen HIV-1 entwickelt. Angesichts der zahlreichen Polymorphismen bei HIV-2 ist unbedingt zu beachten, dass nicht alle gegen HIV-1 eingesetzten Substanzen auch ausreichend wirken (Ekouevi 2014, Menendez-Arias 2014, Berzow 2020).

Nicht wirksam bei HIV-2 sind:

- alle zugelassenen NNRTIs,
- der Fusions-Inhibitor T-20 (Enfuvirtide),
- der Entry-Inhibitor Fostemsavir (wird aufgrund der Polymorphismen als nicht wirksam eingeschätzt (Mendoza 2020),
- einige PIs (keine Wirksamkeit von Nelfinavir, Ritonavir, Fosamprenavir, Tipranavir, unzureichende Wirksamkeit von Indinavir und Atazanavir).

Wirksam sind dagegen:
- alle NRTIs
- die PIs Darunavir, Lopinavir und Saquinavir (geboostert),
- alle Integrase-Inhibitoren (INSTIs),
- der Korezeptorantagonist Maraviroc (bei R5-Tropismus).

Neue Substanzen
Hier ist die Datenlage noch sehr begrenzt (nur *in-vitro*-Daten):
- Der INSTI Cabotegravir scheint die gleiche Aktivität wie Dolutegravir und Bictegravir zu haben (Le Hingrat 2020), ist aber wegen der notwendigen Kombination mit dem NNRTI Rilpivirin keine Option für HIV-2.
- Ibalizumab ist wirksam, aber nur noch eingeschränkt verfügbar (Le Hingrat 2020)
- Der Kapsid-Inhibitor Lenacapavir zeigt *in vitro* eine Aktivität (Yant 2019). In Zellkulturen ist die EC50 aber höher als bei HIV-1. Laut Fachinformation ist Lenacapavir „gegen HIV-2-Isolate um das 15- bis 25-Fache weniger aktiv".
- Der NRTTI Islatravir zeigte *in vitro* eine gute Aktivität gegen HIV-2 (Wu 2017).
- Zu Maturations-Inhibitoren gibt keinen veröffentlichen Daten.

Therapieempfehlungen und Leitlinien

Trotz der bescheidenen Datenlage gibt es mittlerweile Empfehlungen und Leitlinien. Sie basieren auf vergleichsweise kleinen Therapiestudien, Fallberichten und *in-vitro*-Daten. Eine Übersicht für Europa:
Französische Leitlinien von 2016 (CNdS 2016)
Britische „BHIVA" Guidelines 2021 (Reeves 2021)
Spanische „Guidelines for Non-Endemic-Regions" 2020 (Mendoza 2020)
Empfehlungen einer „EU-Expertengruppe" 2020 (Berzow 2020)
Die Empfehlungen stimmen in den wesentlichen Punkten überein und werden im Folgenden zusammengefasst.

Monitoring vor Therapiebeginn

Plasma-RNA und CD4-Zellen sollten alle 3–6 Monate gemessen werden, je nach individuellen klinischen Zustand und Immunstatus, sowie bei Verdacht auf Krankheitsprogression. Jede HIV-2-RNA über der Nachweisgrenze ist zeitnah zu bestätigen.

Resistenztestung

Die Prävalenz übertragener Primärresistenzen lag in der französischen Kohorte bei 5 % (Charpentier 2013), in Portugal bei 2 %. Ein initialer Resistenztest (bzw. eine spätere Testung, falls kein Resistenztest vorliegt) sollte angesichts limitierter Optionen immer durchgeführt werden. Wenn die Plasma-RNA zu niedrig ist, kann eine Resistenztestung aus proviraler DNA versucht werden (in Deutschland über das Referenzzentrum, Max-von-Pettenkofer-Institut, München).

Therapiebeginn

Anders als bei HIV-1 gibt es nicht in jedem Fall eine Behandlungsempfehlung. Angesichts der beschränkten Optionen ist die Therapie vor allem dann einzusetzen, wenn sie „wirklich" indiziert ist (also nicht bei potentiellen „elite controllers"). Andererseits ist auch ein zu später Beginn zu vermeiden, zumal die Immunrekonstitution (Anstieg der CD4-Zellen) unter ART bei HIV-2 oft deutlich geringer ausfällt (Benard 2011, Matheron 2006). Nach einer neueren Auswertung der CHLO-Kohorte mit 101 PatientInnen konnten etwa 20 % langfristig ohne ART geführt werden. Unter den 80 % mit ART (unter PI und INSTI) stiegen die CD4-Zellen nach zwei Jahren um ca. 200/µl (Perpetua Gomez, mündliche Mitteilung). Die Einleitung einer ART ist

obligatorisch bei
- Symptomen (CDC Kategorie B und C),
- dualer Infektion

zu empfehlen bei
- weniger als 500 CD4-Zellen/µl und/oder Abfall von mehr als 30/µl pro Jahr über mindestens drei Jahre (nur von der „EU-Expertengruppe“ empfohlen)
- wiederholtem Nachweis von HIV-2 RNA im Plasma
- Komorbiditäten wie chronische Hepatitis B
- Schwangeren
- primärer HIV-Infektion

verschiebbar bei
- fehlenden Symptomen und Kriterien für eine Nicht-Progression: stabile CD4-Zellen über 500/µl und HIV-2-RNA dauerhaft unter Nachweisgrenze (zur sicheren Reduktion eines potentiellen Transmissionsrisikos kann eine Behandlung trotzdem sinnvoll sein)

Die neuesten nationalen US-Leitlinien machen es sich einfacher und empfehlen seit 2019 allen HIV-2-infizierten Personen die Behandlung (DHSS 2019). Diese Strategie wird von namhaften ExpertInnen als Grundlage angesehen, um die UN-Ziele (90-90-90) zu erreichen (Gottlieb 2018).

Medikamente

Die Erstlinien-Behandlung sollte aus einer Kombination mit zwei NRTI und entweder einem INSTI oder einem der wirksamen geboosterten PIs bestehen.

Tabelle 1: Empfohlene Primärtherapie von HIV-2 (bei Frauen sind Warnhinweise und Dosierungshinweise bezüglich Schwangerschaften zu beachten)

Backbone (NRTI)		Dritte Substanz
TAF/TDF + FTC Alternativen: TAF/TDF + 3TC oder ABC/3TC	**plus**	INSTI: Dolutegravir oder Bictegravir (Alternative: Raltegravir, Elvitegravir/c) oder PI: Darunavir/r/c (Alternative: Lopinavir/r)

Im Folgenden wird eine kurze Übersicht über die verfügbaren Daten gegeben.

PI-basierte Regime: 126 PatientInnen zeigten unter geboosterten PIs (61 % Lopinavir/r, 13 % Saquinavir/r) ein gutes immunologisches Ansprechen und einen durchschnittlichen CD4-Zellanstieg von 88/µl nach einem Jahr (Benard 2011). In der westafrikanischen IeDEA-Kohorte mit 287 PatientInnen lag der Anstieg sogar bei 191/µl (Balestre 2016). In beiden Studien waren geboosterte PI-Regime drei NRTI bzw. ungeboosterten PI deutlich überlegen. Für Darunavir liegen Daten für eine gute *in vitro*-Wirksamkeit vor. In den Leitlinien steht es bei den PI an erster Stelle. Meist ist die Einmalgabe mit 800 mg (plus 100 mg Ritonavir) täglich möglich, bei Resistenz-assoziierten Mutationen wie I84V und/oder L90M sollte Darunavir/r zweimal täglich (2 x 600 /100 mg) gegeben werden. Obgleich es noch keine Daten zu Cobicistat und HIV-2 gibt, ist von einer vergleichbaren Boosterung auszugehen.

INSTI-basierte Regime: Bei 30 PatientInnen mit HIV-2 kam es unter TDF/FTC plus Raltegravir zu einem Anstieg der CD4-Zellen um 87/µl nach einem Jahr (Matheron 2017), bei weiteren 30 Fällen unter TDF/FTC/Elvitegravir/c sogar um 161/µl (Ba 2017). Dolutegravir wurde mit Erfolg bei 62 indischen PatientInnen (Pujari 2020) und bei 13 französischen PatientInnen mit Mehrklassen-Resistenz eingesetzt (Descamps

2015). Dolutegravir und Bictegravir zeigen *in vitro* eine gute Wirksamkeit gegen HIV-2 (Smith 2015+2019). *In vitro*-Studien legen nahe, dass Zweitgenerations-INSTI wirksamer gegen HIV-2 sind (Le Hingrat 2018, Reeves 2021).

Unter ART sollte der Therapieerfolg mittels HIV-2-Plasma-RNA und CD4-Zellen wie folgt kontrolliert werden:
- nach Therapie-Start oder Änderung zu Monat 1, 3 und 6
- bei CD4-Zellzahl unter 200/µl alle 3 Monate, zwischen 201 und 499/µl alle 3 bis 6 Monate (je nach Adhärenz und klinischer Situation), über 500/µl alle 6 Monate
- bei Verdacht auf Krankheitsprogression sofort
- bei Schwangerschaft: alle 1–3 Monate

Es werden ansonsten die gleichen Laborparameter wie bei HIV-1 empfohlen.

Therapieversagen

Die Viruslast allein ist kein ausreichender Parameter für den Therapieerfolg, sie kann auch vor ART-Beginn nicht nachweisbar sein. Wichtig ist der Verlauf der CD4-Zellen und der klinische Zustand. Ein Therapieversagen ist wahrscheinlich, wenn
- HIV-assoziierte Symptome neu auftreten oder sich unter ART nicht verbessern
- die CD4-Zellen zahlenmäßig weiter abnehmen, und/oder unter Therapie HIV-2 Plasma-RNA nachweisbar ist (Berzow 2020).

In diesen Fällen ist möglichst schnell eine Testung auf Resistenzen gegen NRTI, PI und INSTI zu veranlassen. Bei niedriger und nicht detektierbarer Plasma-RNA kann ein Resistenztest aus proviraler DNA versucht werden.

Empfohlene Substanzen – Second-line-Behandlung

Eine Zweitlinienbehandlung sollte genotypische Resistenztests, Verträglichkeit und Adhärenz berücksichtigen. Wurde in der Erstlinienbehandlung ein PI verwendet, sollte auf einen INSTI gewechselt werden (und umgekehrt). Maraviroc, AZT und Saquinavir/r können zusätzlich erwogen werden. Bei Maraviroc sollte ein genotypischer Tropismus-Test vorliegen. Ein biomathematisches Werkzeug zur Interpretation (Sequenzanalyse des V3-Loops) ist online verfügbar über genotopheno.org.

Resistenzen

Die Unterschiede zwischen HIV-2 und HIV-1 in der Aminosäurensequenz im pol-Gen erklären die variable Wirksamkeit antiretroviraler Substanzen (Camacho 2012). Für NRTIs, PIs und INSTIs sind für HIV-2 typische Resistenzwege beschrieben (Menendez-Ariaz 2014, Le Hingrat 2018). Polymorphismen im RT-Bereich an den Positionen 181(I), 188(L), 190(A) erklären die Unwirksamkeit der NNRTIs (Colson 2005).

NRTIs: Typische Polymorphismen der HIV-2-RT sind T69N, V75I, V118I, L210N, T215S und K219E (Menendez-Arias 2014). Der Mechanismus des „Pyrophosphorolysis-mediated Primer Unblocking" unter AZT, welches bei HIV-1 zum Entstehen der TAMs führt, scheint bei HIV-2 keine Rolle zu spielen (Menendez-Arias 2014). Am häufigsten treten folgende Resistenzmutationen auf (die meisten davon sind unter „alten" Therapieregimen mit AZT, d4T und DDI entstanden): Q151M (50 %), K65R (13 %), M184V (25 %), L74V und V115Y (Trevino 2011). In der portugiesischen ADR-Resistenz-Kohorte (153 Fälle mit Resistenzmutationen, 2007-2019) waren bei RT-Mutationen in 58 % die M184V/I, in 18 % die Q151M und in 15 % die K65R beteiligt (Perpetua Gomez, mündliche Mitteilung).
Die Multi-Resistenz-Mutation Q151M ist häufiger und früher als bei HIV-1 zu sehen. S215ACFLYV (diese Position ist bei HIV-2 sehr polymorph) wird dagegen seltener bzw. erst nach längerer Gabe von AZT und d4T beobachtet (Menendez-Arias 2014, Tzou 2020).

Die virale Fitness von HIV-2 ist wie bei HIV-1 durch M184V reduziert (Deuzing 2015), allerdings wird das Ansprechen auf AZT nicht verbessert (Smith 2009). V111I ist eine für HIV-2 typische Mutation. Sie erhöht die Ungenauigkeit der RT und führt zu einer höheren Mutationsrate, „restauriert" aber gleichzeitig die eingeschränkte virale Fitness bei K65R und Q151M (Deuzing 2015).

PIs: Polymorphismen konnten in einer französischen Studie an 47 von 95 Aminosäurepositionen gesehen werden (Damond 2005). Die wichtigsten Polymorphismen, die die Substratbindungsstelle beeinflussen, sind V32I, I47V, L76M und V82I (Menendez-Arias 2014). Häufige Resistenzmutationen sind V47A, G48V, I54M, I82F, L90M und L99F (Charpentier 2014). Resistenzen können schneller auftreten (Camacho 2012, Menendez-Arias 2013). An einigen Positionen scheint schon eine Mutation zu reichen (Trevino 2011, Raugi 2013, Charpentier 2014). Dies gilt für V47A (Lopinavir), I50V (Darunavir), I54M (Lopinavir und Darunavir) und L90M (Saquinavir). Die Kombination I54M+I84V+L90M kann zu einer hochgradigen Resistenz gegen alle PIs führen. In der portugiesischen ADR-Kohorte traten PI-Resistenzen in folgender Häufigkeit auf: L90M 26 %, I54M 14 %, I50V 8 %, V47A 6 %, I82F und I84V 2 % (Perpetua Gomez, mündliche Mitteilung).

Integrasehemmer (INSTIs): Polymorphismen wurden bei Therapienaiven an 33 % der Aminosäurepositionen gefunden (Perez-Bercoff 2010). Unter Raltegravir bildeten sich die bekannten Resistenzmutationen T92Q, T97A, Y143C/G, Q148H/K/R und N155H aus (Charpentier 2011, Smith 2012), unter Elvitegravir E92G/Q, T97A, Q148K/R, Y143C und N155H (Smith 2012). Für Dolutegravir sind u.a. Resistenz-assoziierte Mutationen an den Positionen E92Q, T97A, G104S+Q148R, Q148K und N155H beschrieben worden (Descamps 2015, Smith 2015). Bei Bictegravir wird von einem sehr ähnlichen Resistenzprofil ausgegangen (Smith 2019, Obermeier 2022, hiv-grade.de). Die Insertion 231ins verursacht eine hochgradige Resistenz gegen Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir und eine Teil-Resistenz gegen Bictegravir (Le Hingrat 2019). In der portugiesischen ADR-Kohorte traten bei 1 % der Resistenzen die Mutationen E92Q und N155H auf (Perpetua Gomez, mündliche Mitteilung).

CCR5-Antagonisten: HIV-2 kann diverse Korezeptoren benutzen. CCR5 und CXCR4 sind wie bei HIV-1 die wichtigsten. X4-trope Isolate finden sich nur bei fortgeschrittenem Stadium und niedrigen CD4-Zellen (Visseaux 2014). *In vivo* gibt es Kasuistiken für Maraviroc in der Salvage-Therapie (Descampes 2015).

Interpretations-Regeln und Algorithmen für HIV-2 Resistenzmutationen
Tabelle 2 zeigt eine auf der Basis von Studiendaten und Case Reports von der europäischen *HIV-2EU Group* erstellte Bewertung der wichtigsten Resistenzmutationen (Charpentier 2015, aktualisiert 2022 Obermeier). Diese Algorithmen stehen als laufend aktualisiertes Internet-Tool zur Verfügung, sowohl zur Eingabe der gesamten Nukleotidabfolge nach Sequenzierung als auch zur Eingabe der bekannten Resistenzmutationen (HIV2EU Tool bei http://www.hiv-grade.de).
Die aufgeführten therapieinduzierten Resistenz-Mutationen sind durch eine größere aktuelle Arbeit (Analyse von Gensequenzen von 739 PI-, 611 NRTI-, und 321 INSTI-behandelten Personen vor und nach Therapiebeginn) bestätigt worden (Tzou 2020).

Die Behandlung der dualen Infektion

Der Therapiebeginn sollte sich nach den Kriterien für eine HIV-1-Infektion richten. Bei der Wahl der Medikamente sollte beachtet werden, dass eine gute Aktivität gegen HIV-2 besteht. Eine spanische Studie von 20 PatientInnen mit dualer Infektion zeigte ein virologisches Ansprechen (für beide Viren) in 80 %. Es kam zu einem durchschnittlichen CD4-Zellanstieg um 212/µl während 13–48 Monate (Requena 2019).

Tabelle 2: HIV-2 RAMs (nach „HIV-2EU group resistance interpretation rule set“)

NRTI	**Resistenz**	**Teil-Resistenz**
AZT	Q151M S215ACFLYV + eine weitere Mutation aus (N69ST, K70R, V115F, K223R)	S215ACFLYV
3TC/FTC	M184V	K65R
ABC	K65R Q151M M184V + eine Mutation aus (L74V, Y115Y)	zwei Mutationen aus (D67N, K70RN, M184V, S215ACFLYV)
TDF/TAF	K65R Q151 + V111I	
PI	**Hochgradige Resistenz**	**Mittelgradige Resistenz**
SQV	G48V L90M	I84V
LPV	V47A I54M 2 Mutationen aus (I82F, I84V, L90M)	V62A+L99F I82F I84V L90M
DRV	I50V I54M I84V + L90M	I84V L90M
INIs	**Hochgradige Resistenz**	**Mittelgradige Resistenz**
RAL	E92Q + T97A Q148HKR N155HR Eine Mutation aus (E92Q, T97A) + Y143CGR 231ins	E92Q Y143CGR
EVG	E92QG T97A + Y143C Q148HKR N155H 231ins	Y143C
DTG	Q148K E92Q + N155H T97A + N155H G140S + Q148HR 231ins	E92Q T97A + Y143C Q148R N155H
BIC	Q148K E92Q + N155H T97A + N155H G140S + Q148HR	E92Q T97A + Y143C Q148R N155H 231ins

Literatur

Angin M, Wong G, Papagno L, et al. Preservation of Lymphopoietic Potential and Virus Suppressive Capacity by CD8 + T Cells in HIV-2-Infected Controllers. J Immunol 2016; 197:2787-2795.

Ba S, Raugi D, Smith R, et al. A trial of fixed dose combination of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV- 2 infection: 48 week results from Senegal, West Africa. Abstract #MOPEB0294, 9th IAS 2017, Paris.

Balestre E, Ekouevi D, Tchounga B, et al. Immunologic response in treatment-naive HIV-2-infected patients: the IeDEA West Africa cohort. Journal of the International AIDS Society 2016, 19:20044.

Benard A, van Sighem A, Taieb A, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naive HIV-2-infected patients: The ACHIEV2E Collaboration Study Group. CID 2011, 52: 1257-1266.

Berry N, Jaffar S, Schim van der Loeff M, et al. Low level viremia and high CD4 % predict normal survival in a cohort of HIV type-2-infected villagers. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18: 1167-73.

Berzow D, Descamps D, Obermeier M, Charpentier C, et al. Human Immunodeficiency Virus-2 (HIV-2): A Summary of the Present Standard of Care and Treatment Options for Individuals Living with HIV-2 in Western Europe. Clin Infect Dis 2021, 72:503-509.

Buggert M, Frederiksen J, Lund O, Betts MR, et al. CD4+ T cells with an activated and exhausted phenotype distinguish immunodeficiency during aviremic HIV-2 infection. AIDS 2016, 30:2415-2426.

Burgard M, Jasseron C, Matheron S, et al. Mother-to-Child Transmission of HIV-2 Infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. CID 2010, 51:833–843.

Camacho R. Special aspects of the treatment of HIV-2-infected patients. Intervirology 2012; 55: 179-183.

Ceia F, Silva-Pinto A, Carvalho AC, et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV) 2 Superinfection in a Patient Receiving Antiretroviral Therapy With Longstanding HIV-1 Viral Load Suppression. Open Forum Infect Dis 2019, 6:ofz063.

Charpentier C, Camacho R, Ruelle J, et al. HIV-2EU-Supporting Standardized HIV-2 Drug-Resistance Interpretation in Europe: An Update. Clin Infect Dis 2015;61:1346-7.

Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa. AIDS 2014, 8: 1161-1169.

Charpentier C, Roquebert B, Delelis O, et al. Hot spots of integrase genotypic changes leading to HIV-2 resistance to raltegravir. AAC 2011, 55,1293-95.

Charpentier C, Visseaux B, Bénard A, et al. Transmitted drug resistance in French HIV-2-infected patients. AIDS 2013, 27:1671-4.

Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986, 233: 343.

CNdS. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH CNdS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Infection VIH-2; Diversité des VIH-1, 2016. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_diversite.pdf.

Colson P, Henry M, Tivoli N et al. Polymorphism and drug-selected mutations in the reverse transcriptase gene of HIV-2 from patients living in southeastern France. J Med Virol 2005, 75:381-90.

Damond F, Brun-Vezinet F, Matheron S et al. Polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) protease gene and selection of drug resistance mutations in HIV-2-infected patients treated with protease inhibitors. J Clin Microbiol 2005, 43:484-7.

Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. CID 2015, 60:1521-7

Deuzing IP, Charpentier C, Wright DW, et al. Mutation V111I in HIV-2 reverse transcriptase increases the fitness of the nucleoside analogue-resistant K65R and Q151M viruses. J Virol 2015, 89:833-43.

DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, HIV-2 Infection, L16 – J20, updated 12/2018, reviewed 12/2019, available at https://aidsinfo.nih.gov/guidelines

Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, et al. Comparision of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2 infected patients in France AIDS 2008, 22: 457-68.

Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, et al. Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. BMC Infect Dis 2014, 14:461.

Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, et al. Long-term follow-up of HIV-2-related AIDS and mortality in Guinea-Bissau: a prospective open cohort study. Lancet HIV 2018, S2352-3018.

Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. Stat Med 2003, 22:573-93

Gottlieb GS, Hawes SE, Agne HD, et al. Lower levels of HIV RNA in semen in HIV-2 compared with HIV-1 infection: implications for differences in transmission. AIDS 2006; 20: 895–900.

Gottlieb GS, Raugi DN, Smith RA. 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. Lancet HIV 2018, 5: e390-e9.

Hansmann A, Schim van der Loeff MF, et al. Baseline plasma viral load and CD4 cell percentage predict survival in HIV-1- and HIV-2-infected women in a community-based cohort in The Gambia. JAIDS 2005; 38: 335–341

Hegedus A, Nyamweya S, Zhang Y, et al. Protection versus pathology in aviremic and high viral load HIV-2 infection-the pivotal role of immune activation and T-cell kinetics. J Infect Dis 2014, 210:752-61.

Hoenge B L, Petersen MS, Jespersen S, et al. T-cell and B-cell perturbations identify distinct differences in HIV-2 compared with HIV-1-induced immunodeficiency., AIDS 2019, 33:1131–1141

Jaffar, S, Grat A, Whitworth J, et al. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. Bull WHO 2004; 82, 462–469.

Jespersen S, Månsson F, Lindman J, et al. HIV treatment in Guinea-Bissau: room for improvement and time for new treatment options. AIDS Res Ther 2020,17:3.

Le Hingrat Q, Collin G, Lê M, et al. A new mechanism of resistance of HIV-2 to integrase inhibitors: a 5 amino-acids insertion in the integrase C-terminal domain. Clin Infect Dis 2018 Nov 1

Le Hingrat Q, Collin G, Bachelard A, et al. Ibalizumab shows in vitro activity against group A and group B HIV-2 clinical isolates. AIDS. 2022 Mar 8.

MacNeil A, Sarr A, Sakale J, et al. Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection. J Virol 2007a, 81: 5325-30.

Marcelino J, Borrego P, Nilsson C, et al. Resistance to antibody neutralization in HIV-2 infection occurs in late stage disease and is associated with X4 tropism. AIDS 2012, 26: 2275-2284.

Matheron S, Damond F, Benard A, et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. AIDS 2006, 20:459-462.

Matheron S, Descamps D, Gallien S, et al. Raltegravir/Emtricitabine/Tenofovir in HIV-2 infection. Abstract 448, CROI 2017, Seattle.

Matheron S, Pueyo S, Damond F, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 patients: The French ARNS cohort. AIDS 2003, 17; 2593-2601.

Mendoza C, Lozano AB, Caballero E, Cabezas T, Ramos JM, Soriano V. Antiretroviral Therapy for HIV-2 Infection in Non-Endemic Regions. AIDS Rev 2020, 22:44-56.

Menendez-Ariaz M, Alvarez M. Antiviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection, Antivir Res 2014; 102:70-86.

Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, et al. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. Rev Med Virol 2013; 23: 221-240

O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. AIDS 2000, 14: 441-8.

Perez-Bercoff D, Triqueneaux P, Lambert C. et al. Polymorphisms of HIV-2 integrase and selection of resistance to raltegravir. Retrovirology 2010, 7: 98.

Popper S, Sarr A, Travers K, et al. Lower Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. J Infect Dis 1999, 180:1116-21.

Prince P, Matser A, van Tienen C, et al. Mortality rates in people dually infected with HIV-1/2 and those infected with either HIV-1 or HIV-2: a systematic review and meta-analysis. AIDS 2014, 28:549-58

Pujari S, Patel A, Gaikwad S, et al. Effectiveness of dolutegravir-based antiretroviral treatment for HIV-2 infection: retrospective observational study from Western India. J Antimicrob Chemother 2020, 75:1950-1954.

Raugi D, Gottlieb G, Sow P, et al. HIV-1 outcompetes HIV-2 in dually infected Senegalese individuals with low CD4+ counts. AIDS 2013; 27: 2441-2450.

Raugi D, Smith RA, Ba S, et al. Complex patterns of protease inhibitor resistance among antiretroviral treatment-experienced HIV-2 patients from Senegal: implications for second-line therapy. Antimicrob Agents Chemother 2013, 57:2751-60.

Reeves I, Cromarty B, Deayton J, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV-2 2021. HIV Med 2021 Dec;22 Suppl 4:1-29

Requena S, Caballero E, Lozano AB, et al. Treatment outcome in dually HIV-1 and HIV-2 coinfected patients living in Spain. AIDS 2019, 33:2167-2172.

Rodriguez S, Sarr A, MacNeil A, et al. Comparison of heterologous neutralizing antibody responses of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)- and HIV-2-infected Senegalese patients: distinct patterns of breadth and magnitude distinguish HIV-1 and HIV-2 infections. J Virol 2007, 81:5331-8.

Schim van der Loeff MF, Larke N, Kaye S, et al. Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village. Retrovirology 2010, 7:46.

Smith R, Anderson D, Pyrak CL, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. J Infect Dis 2009, 199:1323-6.

Smith RA, Raugi DN, Pan C, et al. In vitro activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. Retrovirology 2015, 12:10.

Smith RA, Raugi DN, Wu VH, et al. Comparison of the Antiviral Activity of Bictegravir against HIV-1 and HIV-2 Isolates and Integrase Inhibitor-Resistant HIV-2 Mutants. Clin Exp Immunol 2019 Feb 17.

Smith, R, Raugi D, Pan C, et al. Three main mutational pathways in HIV-2 lead to high-level raltegravir and elvitegravir resistance: implications for emerging HIV-2 treatment regimens. PLoS One 2012, 7:e45372.

Soares R, Tendeiro R, Foxall R, et al. Cell-associated viral burden provides evidence of ongoing viral replication in aviremic HIV-2-infected patients. J Virol 2011, 85:2429-38.

Thiebaut R Matheron S, Taieb A, et al. Long-term nonprogressors and elite controllers in the ARNS CO5 HIV-2 cohort. AIDS 2011, 25:865-867.

Treviño A, de Mendoza C, Caballero E, et al. Drug resistance mutations in patients infected with HIV-2 living in Spain. JAC 2011; 66:1484-8.

Tzou PL, Descamps D, Rhee SY, et al. Expanded Spectrum of Antiretroviral-Selected Mutations in Human Immunodeficiency VirusIV Type 2. J Infect Dis. 2020, 221:1962-1972.

Visseaux B, Charpentier C, Rouard C, et al. HIV-2 X4 tropism is associated with lower CD4+ cell count in treatment-experienced patients. AIDS 2014; 28: 2160-2

Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, et al. HIV-2 molecular epidemiology. Infect Genet Evol 2016; 46: 233-40

Wu VH, Smith RA, Masoum S, Raugi et al.University of Washington–Dakar HIV-2 Study Group. MK-8591 (4′-Ethynyl-2-Fluoro-2′-Deoxyadenosine) Exhibits Potent Activity against HIV-2 Isolates and Drug-Resistant HIV-2 Mutants in Culture. Antimicrob Agents Chemother 2017, 61(8):e00744-17.

Yant SR, Mulato A, Hansen D, et al. A highly potent long-acting small-molecule HIV-1 capsid inhibitor with efficacy in a humanized mouse model. Nat Med 2019, 25:1377-1384.

Yant SR, Mulato A, Stepan GJ, et al. GS-6207, A Potent and Selective First-In-Class Long-Acting HIV-1 Capsid Inhibitor. Abstract 1504, CROI 2019.

TEIL 5

Frauen und Kinder

17. HIV und Frauen

ANNETTE HABERL

Geschlechtsspezifische Faktoren beeinflussen sowohl Prävention als auch Verlauf und Therapie der HIV-Infektion. Dabei unterscheidet man zwischen dem genetisch determinierten biologischen Geschlecht (engl.: sex), und dem sozialen Geschlecht (engl.: gender), das durch gesellschaftlich und kulturell zugeschriebene Geschlechtereigenschaften bestimmt wird.
Mehr als die Hälfte, etwa 20 der 38 Millionen Menschen, die derzeit weltweit mit HIV leben, ist weiblich. In den Hochprävalenzländern der Sub-Sahara entfallen 25 % der HIV-Neuinfektionen auf junge Frauen in der Altersgruppe 15 bis 24 Jahre. Bei Männern im gleichen Alter liegt die Infektionsrate bei 8 % (UNAIDS 2022). Ein Grund für das höhere Transmissionsrisiko bei jungen Frauen ist die sexuelle Gewalt, der sie in vielen Ländern nach wie vor ausgesetzt sind (UNAIDS 2018). Hinzu kommt, dass Frauen bei einem ungeschützten Sexualkontakt anatomisch bedingt ein höheres Infektionsrisiko haben als Männer. Die Schleimhautfläche des weiblichen Genitaltraktes ist größer und empfindlicher als die des Mannes. Beim Sex kommt es daher leicht zu Mikrotraumen der vaginalen und zervikalen Mukosa.
In den Ländern Westeuropas liegt der Frauenanteil bei Menschen, die mit HIV leben, bei durchschnittlich 30 %. In Deutschland und Spanien ist er mit 18 bzw. 20 % vergleichsweise niedrig, in Frankreich mit 39 % am höchsten (WAVE 2017). Etwa ein Drittel der HIV-Neudiagnosen in Europa entfällt auf Frauen. Dabei besteht vor allem für ältere Frauen das Risiko, erst spät, also bei fortgeschrittener Infektion, diagnostiziert zu werden (www.ecdc.europe.eu). In Deutschland lebten Ende 2020 geschätzt 17.800 Frauen mit einer HIV-Infektion. Bei den HIV-Neuinfektionen lag der Frauenanteil mit 420 Fällen bei 21 %. Haupttransmissionsweg bei Frauen sind heterosexuelle Kontakte.
Der Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion kann bei Frauen und Männern unterschiedlich sein. Ein Grund dafür findet sich bereits während der akuten Infektion: HIV wird durch dendritische Zellen (plasmacytoid dendritic cells pDC) aufgenommen. Diese Zellen gehören zu den Antigen-präsentierenden Zellen, die mit einem Toll-like Rezeptor (TLR7) HIV erkennen können. Die DC reagieren mit Freisetzung von Interferon-alpha, einer Signalsubstanz für die Aktivierung CD8-positiver T-Zellen. Das weibliche Sexualhormon Progesteron kann die Interferon-alpha-Produktion in den DC steigern, was die stärkere Immunaktivierung bei Frauen in der frühen Phase der HIV-Infektion erklärt. Die Viruslast ist dadurch anfangs niedriger als bei Männern. Die stärkere Immunaktivierung führt allerdings im Verlauf der unbehandelten Infektion zu einer schnelleren Krankheitsprogression (Meier 2009). Auch unter antiretroviraler Therapie (ART) zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Immunaktivierung: Inflammatorische Marker nahmen bei Frauen unter ART in geringerem Maße ab als bei Männern (Mathad 2014).

Menopause mit HIV

Lag der Fokus in der Betreuung HIV-positiver Frauen lange auf den Themen Kinderwunsch und Schwangerschaft, gewinnt die Transition von der Prä- zur Postmenopause heute zunehmend Bedeutung. In zahlreichen Studien wurden Unterschiede im Vergleich zu HIV-negativen Frauen beschrieben. In der Women Interagency HIV Study (WIHS) lag das Alter beim Eintritt der Menopause bei 47,7 versus 48,0 Jahren (Cejtin 2012). Andere Studien sahen sogar einen noch früheren Eintritt der Menopause. In einer Untersuchung war das Risiko um 73 % erhöht (Schoembaum 2005), in einer anderen fand sich allerdings nur bei 12 % eine vorzeitige Menopause

(Pommerol 2011). Frauen mit HIV haben überdurchschnittlich häufig Beschwerden in den Wechseljahren (Ferreira 2007, Looby 2014). In der englischen PRIME-Study (Positive Transitions Through the Menopause), die von Juni 2015 bis April 2018 durchgeführt wurde, zeigten 89 % der rund 1.000 Studienteilnehmerinnen klimakterische Symptome. Auffällig war, dass nur 10 % eine Hormontherapie erhielten. Als Grund für ihre Zurückhaltung gaben Ärztinnen und Ärzte an, dass sie vor allem mögliche Interaktionen zwischen ART und Hormontherapie befürchtet hätten (Tariq 2019). Diese Sorge ist unberechtigt, denn die möglichen Wechselwirkungen sind durch die Erfahrungen mit oralen Kontrazeptiva hinlänglich bekannt (www.hiv-druginteractions.org). Im klinischen Alltag sollte eine interdisziplinäre Betreuung peri- und postmenopausaler HIV-Patientinnen angestrebt werden, um Symptome frühzeitig einordnen und bei Bedarf behandeln zu können.

Antiretrovirale Therapie

Für die HIV-Behandlung bei Frauen gibt es bislang keine eigenen Therapieempfehlungen. In einer Metaanalyse der FDA, die das Therapieansprechen in 43 randomisierten Studien aus den Jahren 2000–2008 untersuchte, konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden. Allerdings lag der Frauenanteil bei den mehr als 20.000 Studienteilnehmern nur bei 20 % (Soon 2012). Durch den auch heute noch geringen Frauenanteil in Therapiestudien fehlen bei der Zulassung neuer Substanzen ausreichende Daten zur Effektivität und Verträglichkeit bei Frauen. Hinzu kommt, dass Kinderwunsch und Schwangerschaft bislang Ausschlusskriterien für die Teilnahme an einer Zulassungsstudie sind. Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich daher oft erst im klinischen Alltag und in der Regel erst Jahre nach der Zulassung einer Substanz. Inzwischen werden von den Zulassungsbehörden allerdings explizit Studiendaten eingefordert. Parallel dazu werden aktuell Regularien überarbeitet, um Frauen im gebärfähigen Alter die Studienteilnahme zu erleichtern und so schneller Daten generieren zu können.

Auch beim Auftreten unerwünschter Ereignisse gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede. So manifestieren sich gastrointestinale Nebenwirkungen bei Frauen eher mit Übelkeit und Erbrechen, während Männer häufiger über tolerable Diarrhoen klagen (Floridia 2008, Squires 2011). Auch bei neueren Substanzen zeigen sich Unterschiede. In einer deutschen Studie war beispielsweise die Abbruchrate von Dolutegravir aufgrund neuropsychiatrischer Nebenwirkungen bei Frauen dreifach erhöht (Hoffmann 2017). Bei der viel diskutierten Gewichtszunahme unter Integrase-Inhibitoren ist ein unabhängiger Risikofaktor das weibliche Geschlecht (Kerchberger 2020, Venter 2020). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik können Effektivität und Verträglichkeit beeinflussen und sind multifaktoriell bedingt. Körpergewicht, Fettanteil und der Einfluss von Hormonen auf die Plasma-Eiweiß-Bindung spielen eine Rolle. Für die Bioverfügbarkeit sind Unterschiede in der Ernährung und die Verweildauer im Gastrointestinaltrakt bedeutsam. Das weibliche Hormon Progesteron kann die Aktivität des CYP3A4-Systems in der Leber steigern. Schließlich spielt bei der Eliminierung einer Substanz auch die Organgröße eine Rolle. In allen genannten Punkten sind relevante Unterschiede zwischen Frauen und Männern möglich. Leider dauert es nach der Zulassung eines HIV-Medikaments im Durchschnitt sechs Jahre, bis Daten zur Pharmakokinetik in der Schwangerschaft vorliegen – für Daten zum Stillen, also zur Milchgängigkeit der Medikamente sogar acht Jahre (Orkin 2019).

Eine besondere Herausforderung ist die ART bei Frauen mit Kinderwunsch – bzw. angesichts der hohen Rate ungeplanter Schwangerschaften – die ART junger Frauen insgesamt. Idealerweise sollten junge Frauen, die mit HIV leben, eine Therapie erhal-

ten, die auch im Fall einer Schwangerschaft unverändert weitergeführt werden kann. Bildet man allerdings eine Schnittmenge aus den Empfehlungen der Erwachsenen- und Schwangerschaftsleitlinie, ergeben sich limitierte Therapieoptionen für Frauen, da neuere Substanzen und Kombinationen aufgrund fehlender Daten für den Einsatz in der Schwangerschaften wegfallen. Es ist im klinischen Alltag also eine Gratwanderung zwischen den Bedürfnissen der Frau und den möglichen Risiken für das ungeborene Kind im Fall einer eintretenden Schwangerschaft. Daten aus dem deutschen HIV-Schwangerschaftsregister zeigen, dass Frauen, die unter einer laufenden ART schwanger wurden, zu 47 % mit einem PI-basierten Regime therapiert wurden. Wurde erst in der Schwangerschaft eine ART angesetzt, stieg der Anteil der PI-Regime auf 64 % an. Integrasehemmer kamen präkonzeptionell bei 25 % der Frauen zum Einsatz. Ihr Anteil erhöhte sich bei ART-Beginn in der Schwangerschaft auf 36 % (Haberl 2022).
Die HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) wird bislang in Deutschland kaum von Frauen genutzt, obwohl hier Daten zur Effektivität und Verträglichkeit vorliegen und die Leitlinie die PrEP entsprechend auch für Frauen mit hohem Transmissionsrisiko empfiehlt (www.daignet.de). Eine Barriere ist sicherlich die mangelhafte Information der möglichen Nutzerinnen. Frauen werden nicht über das Netzwerk der HIV-Schwerpunktzentren erreicht, sondern brauchen die Beratung in gynäkologischen und hausärztlichen Praxen oder auch in der Reisemedizin. Bei der Verordnung der PrEP ist zu beachten, dass die Schutzwirkung bei Frauen später einsetzt als bei Männern. Grund dafür ist die im Vergleich zum Rektum schlechtere Anreicherung von Tenofovir (TDF) in der Vaginalschleimhaut (Patterson 2011). Daher kommt für Frauen auch keine On-Demand-PrEP in Betracht. Eine Alternative zur oralen PrEP könnte für Frauen in naher Zukunft Cabotegravir (CAB) i.m. sein. Die Studie HPTN 084 zeigte bei Frauen eine Überlegenheit im Vergleich zur oralen PrEP mit TDF/FTC (Delany-Moretlwe 2022).
Die höhere Rate von Therapieabbrüchen bei Frauen mit HIV im Vergleich zu Männern wurde in zahlreichen Studien untersucht. Dabei spielten Nebenwirkungen, aber auch sozioökonomische und psychosoziale Faktoren eine Rolle. Vor allem Depressionen, die bei Frauen ohnehin häufiger sind, und mangelnde Unterstützung im sozialen Umfeld wirken sich negativ auf den Therapieerfolg aus. Die GRACE-Studie hat als Hauptursachen für Adhärenzprobleme bei Frauen ihre Verantwortung in der Kinderbetreuung, Arbeitslosigkeit und Transportprobleme zum Behandlungszentrum herausgearbeitet (Squires 2013). Eine prospektive Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Frankfurter HIV-Kohorte zeigte deutliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Im Mental Health Score (MCS), der die psychische Gesundheit misst, erreichten Männer und Frauen mit HIV insgesamt signifikant niedrigere Werte als die Allgemeinbevölkerung. Allerdings gab es darüber hinaus auch einen signifikanten Unterschied zwischen HIV-positiven Frauen und Männern, mit einem niedrigeren Score für Frauen (Kuhlen 2018).
Angst vor Ausgrenzung im privaten und beruflichen Umfeld belastet Frauen mit HIV nach wie vor. Die Mehrzahl führt aus Angst vor einem möglichen Bekanntwerden der Infektion ein anstrengendes Doppelleben. Neben einer erfolgreichen HIV-Therapie ist deshalb der Abbau von Stigmatisierung und Diskriminierung ein entscheidender Faktor für eine gute Lebensqualität.

Literatur

Abdool Karim SS, Passmore JS, Baxter C. The microbiome and HIV prevention strategies in women. Curr Opin HIV AIDS 2018, 13:81-87.

Barber TJ, Geretti AM, Anderson J, et al. Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. Antivir Ther 2011, 16:805-14.

Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. NEJM 2016 Feb 22.

Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors. J AIDS 2000, 23:236-45.

Cejtin A. Care of the human immunodeficiency virus-infected menopausal woman. Am J Obstet Gynecol 2012, 207:87-93.

Currier JS, Spino C, Grimes J, et al. Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team. J AIDS 2000, 24:316-24.

Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. Lancet 2022, 399:1779-1789.

FDA advisory on nevirapine. AIDS Treat News 2005, 409:7

Ferreira CE, Pinto-Neto AM, Conde DM, et al. Menopause symptoms in women infected with HIV: prevalence and associated factors. Gynecol Endocrinol 2007, 23:198-205.

Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection AIDS 2002, 16:551-60.

Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, et al. Gender differences in the treatment of HIV infection. Pharmacological Research 2008; 58:173-182.

Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, et al. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? Clin Infect Dis 2002, 35:313-22.

Haberl A, 22. Interdisziplinäre Fachtagung HIV und Schwangerschaft, Oberursel, 10./11. Juni 2022

Hilier, LA Meyn, K Bunge, et al. Impact of vaginal microbiota on genital tissue and plasma concentrations of tenofovir. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 13-16, 2017. Abstract 86LB

Jackson KA, Rosenbaum SE, Kerr BM, et al. A population pharmacokinetic analysis of nelfinavir meylate in human immunodeficiency virus-infected patients enrolled in a phase III clinical trial. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:1832-7.

Jarrin I, Moreno S, Ingle S, et al. the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Sex differences in mortality rates among HIV-positive patients: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Antivir Ther 2015 ;20 :21-8.

Kerchberger AM, Sheth AN, Angert CD, et al. Weight Gain Associated With Integrase Stand Transfer Inhibitor Use in Women. Clin Infect Dis. 2020 Jul 27;71:593-600.

Kuhlen C, et al. Quality of Life Assessment Among HIV-Positive Patients: Significant Gender Differences in the Mental Component Score (MCS), 8th International Workshop on HIV & Women, Boston, 2-3 March 2018

Looby SE, Shifren J, Corless I, et al. Increased hot flash severity and related interference in perimenopausal human immunodeficiency virus-infected women. Menopause 2014, 21:403-9.

Mathad J, Gupte N, Balagopal A, et al. Sex-related inflammatory marker changes pre- and post-ART initiation. Abstract 853, 21st CROI 2014, Boston.

Meier A, Chang JJ, Chan ES, et al. Sex differences in the toll-like receptor-mediated response of plasmacytiod dendritic cells to HIV-1. Nat Med 2009, 15:955-959.

Moore RD, Fortgang I, Keruly J, Chaisson RE. Adverse events from drug therapy for HIV disease. Am J Med 1996, 101:34-40.

Nel A, Bekker LG, Bukusi E, et al. Safety, Acceptability and Adherence of Dapivirine Vaginal Ring in a Microbicide Clinical Trial Conducted in Multiple Countries in Sub-Saharan Africa. PLoS One 2016, 11:e0147743.

Nicastri E, Leone S, Angleletti C, et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. J Antimicrob Chemother 2007, 60:724-32.

Orkin C. Plenary Session, EACS 2019, Basel, 7. Nov 2019

Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues : implications for prevention of HIV-1 transmission. Sci Transl Med 2011, 3:112re4.

Pfister M, Labbé L, Hammer SM, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: ACTG Study 398. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47:130-7.

Pommerol M, Hessamfar M, Lawson-Ayanyi S, et al. Menopause and HIV infection : age at onset and associated factors, ANRS CO3 Aquitaine cohort. Int J STD AIDS. 2011, 22:67-72.

Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. Clin Infect Dis 2005, 41:1517-24.

Soon GG, Min M, Struble KA, et al. Meta-analysis of gender differences in efficacy outcomes for HIV-positive subjects in randomized controlled clinical trials of antiretroviral therapy (2000-2008). AIDS Patient Care STDS 2012, 26:444-53.

Squires KE, Johnson M, Yang R, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. J Antimicrob Chemother 2011, 66:363-70.

Squires K, Feinberg J,Bridge DA, et al. Insights on GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) from the patient's Perspective: GRACE Participant Survey. AIDS Patient Care and STDs 2013, 27:352-62.

Tariq S, Burns F, Gilson R, et al. PRIME (Positive Transitions Through the Menopause) Study: A Protocol for a Mixed_Methods Study Investigating the Impact of the Menopause on the Heath and Well-Being of Women Living With HIV in England BMJ Open 2019, 9(6).

Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, et al. CASCADE Collaboration. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. J AIDS 2006; 42:554-61.

UNAIDS, www.unaids.org

Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2020: e666-e676.

18. HIV und Gynäkologie

ANKE REITTER UND ANNETTE HABERL

GynäkologInnen kommt in Prävention, Diagnostik und Therapie der HIV-Infektion eine besondere Bedeutung zu. Sie sind diejenigen ÄrztInnen, die Frauen von ihrer Jugend an regelmäßig aufsuchen und bei denen das Thema Sexualität ohnehin auf der Agenda steht. Es bietet sich also an, in der gynäkologischen Praxis auch sexuell übertragbare Infektionen wie HIV zu adressieren. Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge funktioniert dies bereits gut, in Deutschland werden inzwischen HIV-Testraten von über 85 % erreicht (Beermann 2020). Außerhalb von Kinderwunsch und Schwangerschaft könnte der HIV-Test in der gynäkologischen Praxis allerdings häufiger als bisher angeboten werden. Vor allem bei Frauen jenseits des 50. Lebensjahres wird die HIV-Diagnose zu oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Infektion gestellt (www.ecdc.europa.eu).
Auch bei der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) spielen GynäkologInnen eine entscheidende Rolle. Der Erfolg der PrEP hängt maßgeblich davon ab, wie gut potenzielle Nutzerinnen erreicht werden können. Während Männer mit einem hohen Risiko über HIV-Schwerpunktzentren, AIDS-Hilfen oder Internetforen über die PrEP informiert werden, fehlen für Frauen vergleichbare Angebote. Die bisherige Evaluation der PrEP als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung (EvE-PreP Studie) hat ergeben, dass außerhalb der MSM-Community ein Informationsdefizit besteht (BMG 2022). Nur wenn die Information zur PrEP auch in der gynäkologischen Praxis verortet wird, kann diese Form der Prävention Frauen gut zugänglich gemacht werden. Bei Verordnung und Monitoring ist zu beachten, dass die protektive Wirkung der PrEP bei Frauen später einsetzt als bei Männern. Eine anlassbezogene orale PrEP kommt deshalb nicht in Frage. Der Einsatz von Cabotegravir (CAB) i.m. könnte die PrEP für Frauen attraktiver machen. Eine PrEP-Zulassung dieses Integrasehemmers wurde in den USA bereits erteilt und in Europa beantragt. Einzelheiten zu Indikation, Verordnung und Monitoring der HIV-Präexpositionsprophylaxe in Deutschland finden sich in der entsprechende Leitlinie (www.daignet.de).
Eine Zusammenarbeit von gynäkologischen Zentren und HIV-Schwerpunkt ist immer anzustreben. Auf lokaler Ebene sollten AnsprechpartnerInnen bekannt sein. Wird beispielsweise in der gynäkologischen Praxis eine HIV-Erstdiagnose gestellt, erfordert das die schnellstmögliche Vorstellung in einem HIV-Schwerpunktzentrum. Auch können so mögliche Interaktionen zwischen der antiretroviralen Therapie und Hormonpräparaten rasch geklärt werden.

Gynäkologische Vorsorge

Frauen mit HIV haben unbehandelt ein erhöhtes Risiko für zervikale Dysplasien und Karzinome, genitale Ulzera, vaginale Infektionen und genitale Condylome. Eine ART führt über die dauerhafte Suppression der Viruslast und Immunrekonstitution zur Reduktion von AIDS-definierenden Erkrankungen, darunter auch das Zervixkarzinom.
Die gynäkologische Untersuchung mit Pap-Abstrich ist für alle Frauen obligat. Dabei werden Zellen der Zervix entnommen, die mit einer speziellen Färbung mikroskopisch eingruppiert werden (Tabelle 1). Bei der Erstdiagnose einer HIV-Infektion sollte die Bedeutung der gynäkologischen Vorsorge erklärt und die regelmäßige Teilnahme an den Screening-Untersuchungen empfohlen werden. Bei jüngeren Frauen sollten der Kontrazeption, bei älteren Frauen postmenopausalen Themen besondere Beachtung geschenkt werden.

Folgende gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen werden von den gesetzlichen Krankenkassen seit Januar 2020 abhängig vom Alter angeboten:

- vom 20.–34. Lebensjahr jährliches Zervixkarzinom-Screening (Pap-Abstrich)
- ab dem 35. Lebensjahr optional zum weiter bestehenden jährlichen Pap-Abstrich ein zusätzlicher Test („Ko-Test") auf HPV. Bei unauffälligem Befund wird das Screening Intervall dann auf drei Jahre ausgedehnt
- bis zum 25. Lebensjahr jährliche Untersuchung auf Chlamydien (im Urin)
- ab dem 30. Lebensjahr einmal jährlich eine Tastuntersuchung sowie eine Lymphknotenabtastung der Brust
- vom 50. bis 70. Lebensjahr alle 2 Jahre eine Mammographie

Im bzw. ab dem 35. Lebensjahr kann eine Basismammographie/-sonographie durchgeführt werden.

Angesichts des Risikos zervikaler und analer Dysplasien ist die Vorsorge, insbesondere der Pap-Abstrich von Zervix und After, für alle Frauen und somit auch für HIV-Patientinnen von großer Bedeutung. Die empfohlenen Zeitintervalle variieren je nach Befund und Risikostatus. Das Brustkrebsrisiko wird durch eine HIV-Infektion nicht erhöht. Übliche weitere Vorsorgeuntersuchungen sind ab dem 50. Lebensjahr die Dickdarmkrebsvorsorge (Untersuchung auf okkultes Blut; ab dem 55. Lebensjahr Koloskopie) und alle zwei Jahre ein Hautkrebsscreening.

Humane Papillomviren (HPV)

Über 50 % der sexuell aktiven Menschen hatten bereits mit einem oder mehreren der über 100 HPV-Subtypen Kontakt. Die Infektion heilt bei Immunkompetenten in der Regel innerhalb einiger Monate wieder ab. Die chronische HPV-Infektion kann zu Feigwarzen, Condylomata acuminata (meist „low-risk" LR-HPV, Subtypen 6 oder 11) sowie intraepithelialen und invasiven Neoplasien im Bereich des unteren weiblichen Genitaltraktes („high-risk" HR-HPV Subtypen 16 und 18) führen.

Die Diagnose der Condylomata acuminata ist in der Regel eine Blickdiagnose. Eine Biopsie ist notwendig, wenn die Diagnose unklar ist, die Condylome nicht auf eine Therapie ansprechen bzw. progredient sind oder wenn die Warzen pigmentiert, induriert, fixiert oder ulzeriert sind. Die einfachen Genitalwarzen der Vulva oder Vagina (LR-HPV Typ 6, 11, seltener Typ 42, 43 und 44) können zunächst mit Podophyllin oder Imiquimod behandelt werden. Bei großflächigem Befall oder Rezidiv ist eine Laservaporisation zu erwägen.

HPV-Impfung

Eine HPV-Impfung wird von der STIKO für Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren empfohlen und von der GKV bezahlt (2–3 Impfungen, zu Monat 0, 2 und 6). Eine Impfung von Erwachsenen ist aktuell keine GKV-Leistung. Hier kommt der neunvalente Impfstoff zum Einsatz. Die Kosten betragen für die drei Impfungen ca. 350 Euro. HIV-positive Kinder und Jugendliche sollten vor dem ersten Sexualkontakt geimpft werden. Die CDC empfiehlt die Impfung für alle HIV-PatientInnen bis zum Ende des 26. Lebensjahres (CDC 2015, Meites 2019).

HPV und Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist in über 80 % ein Plattenepithelkarzinom und in über 98 % sind die kanzerogenen HR-HPV-Typen 16, 18, aber auch 31, 33, 35, 58 etc. beteiligt. Ist der HPV-Test positiv, ist die Abklärung mit Zytologie internationaler Standard. Bei auffälliger Zytologie können je nach Schweregrad des Pap-Ergebnisses mittels

Kolposkopie und Biopsie bis zu 40 % zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) III entdeckt werden. Das CIN III-Risiko bei zytologisch negativem, aber HPV-positivem Befund liegt bei 4–9 % vor und macht weitere Abstrichkontrollen notwendig (Ronco 2014, Cruickshank 2019).

HPV-Selbsttest

Grundsätzlich ist heute auch ein HPV-Selbsttest möglich, allerdings ersetzt er nicht die Vorsorgeuntersuchung mit regelmäßiger Inspektion der Zervix (Arbyn 2014, Zhang 2019). Alternativ empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie zum Zervixkarzinomscreening eine immunzytochemische Testung auf den Biomarker p16/Ki-67. Dieser soll genauer sein als der Pap-Test, allerdings gibt es hierzu noch nicht so umfangreiche Daten (www.awmf.org).
Mit zunehmender Dauer der ART und Verbesserung der CD4-Zellzahl scheint die Prävalenz der HR-HPV abzunehmen. Auch die Prävalenz von CIN II und CIN III wird hierdurch reduziert (Menon 2017). Eine hohe CD4-Zellzahl hat potenziell einen protektiven Effekt gegenüber zervikalen Neoplasien, der direkte Einfluss der ART ist hingegen nicht eindeutig belegt (Kelly 2017, Zhang 2020). Eine aktuelle Metaanalyse zeigt jedoch, dass ein frühzeitiger Start der ART bei guter Adhärenz sowohl die Inzidenz als auch den Verlauf zervikaler Dysplasien bis hin zum Zervixkarzinom reduziert (Kelly 2018).
Die rasche virologische Kontrolle mit einer in diesem Zusammenhang auch funktionellen kompletten lokalen Stärkung der Schleimhäute scheint wesentlich zu sein. Daraus folgt, dass bei mangelnder Adhärenz und HIV-Krankheitsprogression mit daraus resultierenden niedrigen CD4-Zellen ein gynäkologisches Screening engmaschiger erfolgen muss, da dann eine Infektion mit HR-HPV-Typen und eine Progression von Dysplasien wahrscheinlicher ist (Kelly 2018).

Therapie zervikaler Dysplasien

Die Behandlung zervikaler Dysplasien (zervikale intraepitheliale Neoplasie/CIN) und Zervixkarzinomen ist bei HIV-positiven und –negativen Frauen gleich. HIV-infizierte Patientinnen haben allerdings ein erhöhtes Rezidiv-Risiko und sollten daher besonders engmaschig gemonitort werden (Heard 2005). Ziel der operativen Therapie bei zervikaler Dysplasie ist die vollständige Entfernung der Transformationszone mit allen neoplastischen Läsionen.

Anale Dysplasien

Bei HIV-Patientinnen ist die HPV-Infektion oft multifokal lokalisiert. Das Risiko gleichzeitiger zervikaler und analer Dysplasien ist erhöht (Holly 2001). Im Gegensatz zu den zervikalen Dysplasien gibt es kein reguläres Vorsorgeprogramm für das Screening auf anale Dysplasien. Auch anal führt die HPV-Infektion zunächst zu lokalen Dysplasien, die nach Jahren in ein Analkarzinom übergehen können. Analkarzinome entstehen zu 90 % auf dem Boden dysplastischer Vorstufen, den sogenannten analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) durch HR-HPV (Forman 2012). Das Risiko eines Analkarzinoms ist im Vergleich zu HIV-negativen Frauen um das 7- bis 28-fache erhöht. Dies hat noch nicht überall zur erhöhten Aufmerksamkeit im Screening geführt (Wells 2020, Rodriquez 2021). Es scheint, dass die durch die ART normalisierte CD4-Zellzahl das Erkrankungsrisiko senkt, ein direkter Einfluss der ART wird kontrovers beurteilt (Gonzalez-Ruiz 2004). Die gründliche Inspektion der Analregion und ggf. Abstrich/HPV-Diagnostik sind empfehlenswert (Deutsch-Österreichische Leitlinie, www.daignet.de).

Tabelle 1: Management nach Zervixzytologie (Pap-Befund), histologischer Einteilung und HPV-Status (modifiziert nach AWMF S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms, 2017)

Pap-Abstrich Histologie	Management	OP-Verfahren	Konservativ/Kontrollen
I	Jährliche/dreijährliche Kontrollen		HPV als Ko-Test
II	Oft entzündliche Zellveränderungen, Kontrolle nach drei Monaten		Lokale Behandlung der Infektion/Sanierung der Flora
IIID CIN I (leichte Dysplasie)*	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	bis zu 24 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
IIID CIN II (mittlere Dysplasie)	Kolposkopisch-zytol. - Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laser Laserkonisation/ Vaporisation (bei - Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	bis zu 12 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
IVa/IVb (CIN III schwere Dysplasie)	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	In der Schwangerschaft engmaschige Kontrolle mit Biopsie oder erweiterter Behandlung postpartal

* bei CIN I und histologisch geäußerten Verdacht auf endozervikale Beteiligung sollten engmaschige zytologische/kolposkopische Kontrollen und ggf. eine Konisation erfolgen (insb. bei HR-HPV-Positivität).

Zyklus und Menopause

Ob HIV den weiblichen Zyklus beeinflusst, wird immer noch kontrovers diskutiert. Ebenso unklar ist, ob HIV den Eintritt der Menopause beschleunigt. Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse (Imai 2013, Van Ommen 2021). Das Durchschnittsalter des Eintritts der Menopause liegt in Deutschland in der Allgemeinbevölkerung zwischen dem 50. und 52. Lebensjahr. Die diagnostische Abklärung erfolgt genauso wie bei HIV-negativen Frauen. Interaktionen der ART mit einer menopausalen Hormontherapie sind beim Einsatz geboosterter Substanzen möglich. Als häufigste Beschwerden der Wechseljahre werden Hitzewallungen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen angegeben (Ferreira 2007). Die Ausprägung der Symptome kann bei HIV-positiven Frauen verstärkt sein (Tariq 2019). Die Dauer der vasomotorischen Symptome beträgt ca. 7–8 Jahre und beginnt durchschnittlich 4,5 Jahre vor der letzten Monatsblutung (Avis 2015).

Postmenopausale Veränderungen des Knochen- und Lipidstoffwechsels können durch die HIV-Infektion bzw. ihre Behandlung verstärkt werden und damit ggf. das Risiko für Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen.

Eine menopausale Hormontherapie ist nach Abwägung der Vor- und Nachteile immer eine individuelle Entscheidung. Die HIV-Infektion stellt dabei keine Kontraindikation zur Hormontherapie dar (Haberl 2018). Interaktionen mit der ART sollten beachtet werden (www.hiv-druginteractions.org).

Kontrazeption

Frauen mit komplett supprimierter Viruslast, die kein Kondom benutzen, sollten individuell zum Thema Empfängnisverhütung beraten werden. Das Kondom, das Partner unbehandelter Frauen vor einer HIV-Übertragung schützen kann, hat eine vergleichsweise geringe kontrazeptive Wirkung: der Pearl-Index (Anzahl der Schwangerschaften in 100 PatientInnenjahren) liegt bei 2–12 im Vergleich zu 0,1–0,9 bei Ovulationshemmern. Nicht empfohlen werden ferner Spermizide. Nanoxynol-9 schädigt die Vaginalschleimhaut.
Folgende Methoden stehen zur Verfügung:
Kombinierte orale Kontrazeption (KOK), Pflaster, Ring, *Progesteron only Pill* (POP), Kupferspirale, Hormonspirale, Hormonspritze sowie Implantat.
Diese kontrazeptiven Methoden haben alle keinen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion (Phillips 2013).
Bei der Wahl einer Methode bzw. eines Präparates sind die allgemeinen Kontraindikationen zu beachten (z.B. Alter, Adipositas, Rauchen, Thrombophilie, Z.n. Thrombose/Embolie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Migräne, Lebertumore) (www.dggg.de).
Mögliche Interaktionen von hormonellen Kontrazeptiva mit der ART sind zu berücksichtigen. Keine Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva zeigen NRTIs, die neueren NNRTIs Etravirin, Rilpivirin und Doravirin, die Integrasehemmer Raltegravir, Bictegravir und Dolutegravir sowie der CCR5-Antagonist Maraviroc. Geboosterte Proteasehemmer, der geboosterte Integrasehemmer Elvitegravir, aber auch die NNRTIs Efavirenz sowie Nevirapin interagieren mit Ethinylestradiol und Gestagen über das Cytochrom P450. Auch Enzyminduktoren für CYP3A4 (u.a. Rifampicin, Rifabutin, einige Antiepileptika) sind problematisch, die Auswirkungen der Interaktionen mangels Daten kaum vorhersagbar (Robinson 2012).
Bei der Verordnung hormoneller Kontrazeptiva ist das Risiko eines unzureichenden kontrazeptiven Schutzes aufgrund von Interaktionen mit der ART zu beachten und ggf. ein Präparat mit einer hohen Östrogen- bzw. Gestagendosis zu wählen. Zu berücksichtigen sind ferner metabolische Auswirkungen: reine Gestagenpräparate haben bei HIV-positiven Frauen einen besonders ungünstigen Einfluss auf den Lipid- und Insulinstoffwechsel (Womack 2009).
Ob die Kontrazeption das Risiko einer HIV-Transmission erhöht, wurde in vielen Studien untersucht. Die hormonelle Kontrazeption, das Intrauterinpressar aus Kupfer sowie das Levonogestrel-haltige IUP erhöhen das Risiko nicht (Patel 2017, Stringer 2007, Heikinheimo 2006). Zur „Dreimonatsspritze", die 150 mg Medroxyprogesteronacetat enthält, liegen widersprüchliche Daten vor (Polis 2014, WHO 2015, Ralph 2015).

Weitere Infektionen

Vor der Einführung antiretroviraler Therapien waren rezidivierende Infektionen des Genitaltraktes, bakterielle Vaginosen, Herpes genitalis sowie vulvovaginale Candidosen sehr häufig. Frequenz und Schwere korrelieren dabei mit dem Immunstatus und der Viruslast. Andere sexuell übertragbare Infektionen neben HIV werden ebenfalls häufiger diagnostiziert. Die Therapie HIV-positiver Frauen unterscheidet sich nicht von der HIV-negativer Patientinnen. Allen genitalen Infektionen gemeinsam ist die durch die Infektion hervorgerufene Schädigung bzw. Schwächung der Schleimhaut und somit eine erhöhte Permeabilität mit dem Risiko weiterer Infektionen und einem erhöhten Übertragungsrisiko für HIV.
Praxistipp: Die lokale Therapie sollte immer auch desinfizieren und das lokale Milieu stärken z.B. durch Zufuhr von Milchsäurebakterien Zäpfchen, Vitamin C lokal (Vagiflor®, Vagi-Hex®, Fluomizin®). Bei rezidivierender unspezifischer Kolpitis kann

z.B. eine Impfung mit Lactobacillius-Stämmen zur Rekonstitution der physiologischen Döderlein-Flora erwogen werden. Studiendaten aus großen Studienkollektiven liegen dazu vor, allerdings nicht für HIV-positive Frauen. Bei HIV-negativen Frauen können die Präparate die Rezidivrate um bis zu 80 % senken (z.B. Gynatren®, Lyseen®).

Tabelle 2: Häufige genitale Infektionen: Diagnose, Therapie und Besonderheiten

	Bakterielle Vaginose	Herpes genitalis	Vulvovaginale Candidiasis
Diagnose	Dünnflüssiger Fluor Amingeruch des Fluor Weiß gräulich Abstrich Mikroskopisch („Clue cells“) Nativpräparat Amintest (Tropfen 10 % KOH typ Geruch)	Schmerzhafte Bläschen/ Ulzerationen Serologisch/virologisch (Abstrich)	Dünnflüssiger Fluor Amingeruch des Fluor Weißlicher Fluor Juckreiz Brennen Kolposkopisch Abstrich/Kultur Urin
Häufigste Erreger	Gardnerella vaginalis	Humane Herpes-Viren Typ 2 (HSV-2)	Candida albicans
Therapie	Metronidazol systemisch Tablette (2 x 500 mg/Tag über 7 Tage oder einmalig 2 g oder 2 x 2 g innerhalb 48 Stunden) Lokal: Clindamycin Vaginal creme	Aciclovir lokal/systemisch	lokales Azol über 1–3 Tage (z.B. Clotrimazol 2 % Creme 5 g intravaginal 1 x täglich über 3 Tage oder Miconazol Vaginalzäpfchen 200 mg 1 x täglich über 3 Tage)
Differential-Diagnose	Trichomonaden	Lues, „Chancroid“ (Haemophilus ducreyi)	Trichomonaden
Prävention	Lokale Stärkung z.B. Laktobazillen	Prophylaxe mit Aciclovir 200–400 mg x 1 tägl oral	Prophylaxe Fluconazol 1 x 200 mg/Woche einsetzen
Partner-behandlung	Nicht zwingend	Barriere-Methode beim GV bis zur Abheilung, Behand- lung bei Symptomen	Nur bei Beschwerden Mitbehandlung

Zusammenfassung

Bei Prävention und Therapie der HIV-Infektion haben GynäkologInnen eine entscheidende Bedeutung. Die Zusammenarbeit mit HIV-Schwerpunktzentren sichert eine optimale Versorgung. HIV-Patientinnen sollten auf die Möglichkeiten der Früherkennung und Behandlung genitaler HPV-assoziierter Dysplasien und Neoplasien hingewiesen werden. Durch eine effektive HIV-Therapie kann das Risiko zervikaler Dysplasien/Neoplasien inzwischen auf das Niveau HIV-negativer Frauen gesenkt werden. Mindestens jährliche Vorsorgeuntersuchungen inklusive Screening auf anale Dysplasien werden für alle Frauen empfohlen.
Interaktionen von HIV-Medikamenten mit Hormonpräparaten sind inzwischen gut untersucht. Sie können im Einzelfall klinisch relevant sein. Den Erfolg kontrazeptiver oder hormoneller Therapien gewährleisten individuelle Therapiemodifikationen. Ein neues Thema für die gynäkologische Praxis ist die PrEP. Hier haben FrauenärztInnen eine zentrale Rolle, um jene Frauen zu erreichen, die von dieser Präventionsmethode profitieren könnten.

Literatur

Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. Lancet Oncol 2014; 15: 172–83.

Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Int Med 2015; 175: 531

Beermann S, Jacob J, Dudareva S, et al. Gelingt das Screening von Schwangeren auf HIV, Syphilis und Hepatitis B in Deutschland? Eine Analyse auf Basis von Routinedaten. Bundesgesundheitsbl 2020, 63:1143–1150

Cruickshank M, Murray G, Parkin D, et al. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. BMJ 2009; 339: b2546

Ferreira CE, Pinto-Neto AM, Conde DM, et al. Menopause symptoms in women infected with HIV: Prevalence and associated factors. Gynecol Endocrinol 2007; 23: 198–205

Forman D, de Martel C, Lacey C, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine; 30(Suppl. 5) 2012, F12–F23.

Gonzalez-Ruiz C, Heartfield W, Briggs B, et al. Anorectal pathology in HIV/AIDS-infected patients has not been impacted by highly active antiretroviral therapy. Dis Colon Rectum 2004; 47: 1483-652.

Haberl A. Infektion und Menopause: Symptome werden häufig der HIV-Infektion zugeordnet. Dtsch Arztebl 2018, 115: [9].

Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. JAMA 2005, 293:1471-6.

Heard I, Potard V, Foulot H, et al. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. J AIDS 2005, 39:412-8.

Heffron R, Donnell D, Rees H, et al for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2012, 12:19-26.

Heikinheimo O, Lähteenmäki P. Contraception and HIV infection in women. Hum Reprod Update. 2008, 1-11

Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women – effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. Hum Reprod 2006;21:2857–2861

Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. J Natl Cancer Inst 2001;93:843–849.

Imai K, Sutton MY, Mdodo R, Del Rio C. HIV and Menopause: A Systematic Review of the Effects of HIV Infection on Age at Menopause and the Effects of Menopause on Response to Antiretroviral Therapy. Obstet Gynecol Int 2013:340309.

Kelly HA, Sawadogo B, Chikandiwa A, et al. Epidemiology of high-risk human papillomavirus and cervical lesions in Africanwomen living with HIV/AIDS: effect of anti-retroviral therapy. AIDS 2017, 31:273-285.

Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus,cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV 2018, 5:e45-e58.

Kurzbericht des BMG-geförderten Forschungsvorhabens "Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung (EvE-PrEP), 23.02.2022, www.daignet.de

Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006. Link: www.dggg.de.

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie (AGII), Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), etc. Stand 6/20088/2010. Link: www.dggg.de

Marcus U. HIV infections and HIV testing during pregnancy, Germany, 1993 to 2016. Eurosurveillance 2019, 24(48):1900078.

Menon S, Rossi R, Zdraveska N, et al. Associations between highly active antiretroviral therapy and the presence ofHPV, premalignant and malignant cervical lesions in sub-Saharan Africa, a systematic review: current evidence and directions for future research. BMJ Open 2017, 7:e015123.

Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices MMWR 2019, 68, 698-702.

Patel RC, Baeten JM, Heffron R, et al. Brief Report: Hormonal Contraception Is Not Associated With Reduced ART Effectiveness Among Women Initiating ART: Evidence From Longitudinal Data. J AIDS 2017, 75:91-96.

Phillips SJ, Curtis KM, Polis CB. Effect of hormonal contraceptive methods on HIV disease progression: a systematic review. AIDS 2013; 27: 787–794.

Polis CB, Phillips SJ, Curtis KM, et al. Hormonal contraceptive methods and risk of HIV acquisition in women: a systematic review of epidemiological evidence. Contraception 2014; 90: 360–390.

Pommerol M, Hessamfar M, Lawson-Ayayi S, et al.: Menopause and HIV infection: age at onset and associated factors, ANRS CO3 Aquitaine cohort. Int J STD AIDS 2011, 22: 67–72.

Ralph LJ, McCoy SI, Shiu K, Padian NS. Hormonal contraceptive use and women's risk of HIV acquisition: a meta-analysis of observational studies. Lancet Infect Dis 2015, 15:181-9.

Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE. Contraception for the HIV-positive woman: a review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. Infect Dis Obstet Gynecol 2012: 890160

Rodriguez SA, Higashi RT, Betts AC, et al. Anal Cancer and Anal Cancer Screening Knowledge, Attitudes, and Perceived Risk Among Women Living With HIV. J Low Genit Tract Dis 2021, 25:43-47.

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014; 383: 524–32.

Stringer EM, Giganti M, Carter RJ, et al. Hormonal contraception and HIV disease progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. AIDS 2009; 23 Suppl 1:S69-77.

Stringer EM, Kaseba C, Levy J, A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs. hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol 2007, 197: 144.e1–144.e8.

Stringer EM, Levy J, Sinkala M, et al. HIV disease progression by hormonal contraceptive method: secondary analysis of a randomized trial. AIDS 2009, 23:1377-82

Tariq S, Burns F, Gilson R, et al. PRIME (Positive Transitions Through the Menopause) Study: A Protocol for a Mixed Methods Study Investigating the Impact of the Menopause on the Heath and Well-Being of Women Living With HIV in England. BMJ Open 2019, 9:e025497.

Wells JS, Flowers L, Paul S, Nguyen ML, Sharma A, Holstad M. Knowledge of Anal Cancer, Anal Cancer Screening, and HPV in HIV-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. J Cancer Educ 2020, 35:606-615.

WHO. Hormonal contraceptive methods for women at high risk of HIV and living with HIV. 2014 Guidance statement. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/en/

CDC. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html

Van Ommen CE, King EM, Murray MCM. Age at menopause in women living with HIV: a systematic review. Menopause 2021, 28:1428-1436.

Womack JA, Scherzer R, Cole SR, et al. Hormonal contraception and metabolic outcomes in women with or at risk for HIV infection. JAIDS 2009: 581-7.

Zhang L et al. Zervixkarzinomscreening. Wie effektiv ist der HPV-Selbsttest? Geburtshilfe Frauenheilkd 2019; 79(02): 115

Zhang DY, Chen W, Zhang HY, et al. Cervical neoplastic lesions in relation to CD4 T-lymphocyte counts and antiretroviral therapy among women with clinical stage 1 HIV in Yunnan, China. Kaohsiung J Med Sci 2020 Jan 8

19. Schwangerschaft und HIV

Therapie der Mutter und Prophylaxe für das Neugeborene

MECHTHILD VOCKS-HAUCK

Die HIV-Infektion des Neugeborenen ist in Westeuropa und den USA seit der Einführung der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe und der elektiven Sectio selten geworden. Während die perinatale HIV-Transmissionsrate in Europa Anfang der 90er Jahre noch bei etwa 15 % lag, beträgt sie heute nur noch weniger als 1 % (Connor 1994, Townsend 2014, DHHS 2022). HIV-Infektionen post partum sind vermeidbar, sofern Mütter mit HIV-Infektion nicht ohne Prophylaxe stillen.
Aktuelle ART-Leitlinien empfehlen vor allem Integraseinhibitoren (INSTIs) in der Initialtherapie. Zu dieser Substanzklasse gab es Einschränkungen wegen potentieller Embryotoxizität. Da ca. 75 % der HIV-positiven Frauen in westlichen Industrienationen unter einer bereits bestehenden ART schwanger werden und ein großer Teil der Embryogenese bei Feststellung der Schwangerschaft bereits abgeschlossen ist, hat diese Einschränkung vor allem Auswirkungen auf die präkonzeptionelle Therapiewahl. In der Regel wird in der Schwangerschaft die bestehende Therapie fortgesetzt.
Im Folgenden werden die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft zusammengefasst (DAIG 2020). Berücksichtigt werden auch amerikanische und europäische Leitlinien (EACS 2021, DHHS 2022). Ständig aktualisierte Empfehlungen finden sich unter www.AIDSinfo.nih.gov oder unter www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp.

ART vor und während der Schwangerschaft

Prä- und perikonzeptionelle ART

INSTIs sind in vielen Leitlinien zur Primärtherapie Erwachsener präferiert, u.a. wegen der hohen Resistenzbarriere von Dolutegravir und Bictegravir (EACS 2022, DHHS 2022). Auch bei Schwangeren sind Dolutegravir und Raltegravir bevorzugt, in den DHSS-Leitlinien wird Dolutegravir uneingeschränkt präferiert. Die aktuellen EACS-Leitlinien empfehlen allerdings, den Einsatz Dolutegravirs wegen eines niedrigen (nicht signifikanten) Risikos für Neuralrohrdefekte (NTD) in den ersten 6 Wochen „zu diskutieren“ (EACS 2022). Frauen ohne sichere Antikonzeption sollten über die nicht abschließend geklärten, seltenen NTD-Risiken von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir zum Zeitpunkt der Konzeption ausführlich informiert werden: In der Tsepamo-Studie fiel die initiale Prävalenz von NTD von 0,94 % (4/426) bis 2018 auf 0,15 % (9/5860) bis 2021. Die Rate unter anderen, nicht Dolutegravir-haltigen Regimen lag bei 0,07 % (22/22475) und ebenfalls 0,07 % bei nicht HIV-exponierten (APR 2021). Bictegravir kann wegen unzureichender Daten (ca. 140 Schwangerschaften) noch nicht empfohlen werden.
Zu Raltegravir sind Daten aus über 400 Schwangerschaften mit perikonzeptioneller Exposition bekannt. Elvitegravir/c ist wegen unzureichender Spiegel im Schwangerschaftsverlauf wenig geeignet. Daten aus Schwangerschaften unter Cabotegravir liegen nicht vor. Als PIs werden Darunavir/r (bd) und Atazanavir/r (qd) empfohlen. Die NNRTIs Rilpivirin und Efavirenz sind alternativ empfohlen. Doravirin ist (noch) nicht etabliert, die Resistenzbarriere ist höher als bei Rilpivirin. Nevirapin wird nicht mehr empfohlen, Zweifachtherapien und Cobicistat-geboosterte Therapien sind für die Schwangerschaft nicht empfohlen.

Fortführung der ART während der Schwangerschaft

Eine bestehende ART mit INSTIs – auch Dolutegravir – kann nach den DHHS-Leitlinien im ersten Trimenon belassen werden (DHHS 2022), da die Schwangerschaft meistens erst nach den ersten vier bis sechs Entwicklungswochen bestätigt wird. In diesem Zeitraum können Neuralrohrdefekte entstehen. Nach den EACS-Leitlinien ist zu diskutieren, ob eine Dolutegravir-Therapie in den ersten 6 Wochen modifiziert werden sollten (EACS 2022). Falls ein Therapiewechsel im ersten Trimenon beschlossen wird, ist dieser wahrscheinlich im Hinblick auf die Virussuppression und das neonatale Outcome unbedenklich (Peyronnet 2019) (s.u.). Raltegravir (400 mg bd) kann belassen werden. Substanzen, die Cobicistat als Wirkverstärker enthalten, können ausgetauscht oder unter engmaschiger Plasmaspiegel- und Viruslastkontrolle im zweiten und dritten Trimenon weitergeführt werden. Dieses ist auch für die Einmaldosis von Darunavir/r zu erwägen und ggf. für suffiziente Zweifachtherapien. Efavirenz kann aufgrund neuerer Ergebnisse zur Embryotoxizität fortgesetzt werden. Rilpivirin (RPV) war bei über 500 dokumentierten Expositionen ohne erkennbare Embryotoxizität. Zu Rilpivirin Long-acting sind noch keine Schwangerschaftsverläufe dokumentiert. Zu Doravirin gibt es Daten aus einen Plazentaperfusionsmodell mit Nachweis von hohem Plazentatransfer sowie -akkumulation (Pencolé 2020).

Wird die Erstdiagnose einer HIV-Infektion erst spät, z.B. im dritten Trimenon gestellt, erfordert diese eine unverzügliche Therapie, vorzugsweise mit INSTIs wie Dolutegravir und Raltegravir, um die Viruslast rasch zu senken und zum Entbindungstermin eine vollständige Suppression zu erreichen.

Mit einer vollständigen Suppression auf unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml spätestens in SSW 34–36 wird eine perinatale Transmission unwahrscheinlich. In diesen Fällen ist eine intrapartale intravenöse Transmissionsprophylaxe mit AZT verzichtbar (DAIG 2020). Es erfolgt dann eine vaginale Entbindung. War die Viruslast in der gesamten Schwangerschaft nicht nachweisbar, kann auch auf eine neonatale Postexpositionsprophylaxe (Neo-PEP) verzichtet werden. Falls die Viruslast kurz vor der Entbindung nachweisbar war, wird zur Transmissionsprophylaxe unter der Geburt die prä-/intrapartale ART mit i.v.-AZT verstärkt. Es erfolgt eine Sectio, und die postnatale Mono-Expositionsprophylaxe mit AZT wird zu einer Kombinationsprophylaxe beim Kind erweitert (s.u.)

Beginn der ART während der Schwangerschaft

Bei ca. einem Viertel der schwangeren Frauen mit HIV-Infektion wird diese im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge erstdiagnostiziert. Europäische und amerikanische Leitlinien sehen eine Therapieindikation unabhängig von Immunstatus und Viruslast gegeben. Vor Therapiebeginn sollte ein Resistenztest und ggf. eine Subtypisierung durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass trotz fehlender Zulassung bevorzugt andere NRTIs als AZT Bestandteil der Therapie sind, sofern Resistenztest und erwartete Toxizität dem nicht entgegenstehen. Wird die HIV-Diagnose im ersten Trimenon gestellt, sollte eine ART so schnell wie möglich begonnen werden. Allerdings hängt die Dringlichkeit der Indikation von der Höhe der Viruslast und der CD4-Zellzahl ab. Bei guten Werten ist zu erwägen, in den ersten 6–8 Wochen noch zu warten. Die Auswahl der Substanzen sollte im Prinzip wie bei nicht schwangeren Frauen erfolgen. AZT wird in der Regel nicht mehr eingesetzt. Duale Therapien werden in der Schwangerschaft mangels Daten nicht empfohlen, aber ggf. unter monatlicher Kontrolle der Viruslast fortgesetzt.

Dolutegravir ist in den DHSS-Empfehlungen das Mittel der Wahl. Wegen des sehr geringen Anstiegs der Prävalenz von Neuralrohrdefekten (NTDs) in einer frühen Studie in Botswana wird in den EACS-Leitlinien empfohlen, bis nach dem vulne-

rablen Zeitraum für NTDs (ca. 8. Schwangerschaftswoche) zu warten. Wie oben dargestellt, ist Bictegravir mangels Daten (noch) nicht empfohlen. Mit Raltegravir (BID) sind bei über 400 dokumentierten Schwangerschaften keine erhöhten Fehlbildungsraten bekannt geworden. Mit Cobicistat geboostertes Elvitegravir ist wegen niedriger Wirkspiegel in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Als NNRTI wird Rilpivirin bei Viruslasten von weniger als 100.000 Kopien/ml und CD4-Zellzahlen von über 200/µl bevorzugt (DAIG 2020). Wegen ca 20–50 % niedriger Gesamt- und Talspiegel sollte auch hier die Viruslast sorgfältig kontrolliert werden. Efavirenz wird alternativ empfohlen. Die wegen der Teratogenität bei Primaten befürchtete perikonzeptionelle Teratogenität hat sich beim Menschen in über 1300 Schwangerschaften nicht bestätigt. Nevirapin wird nur noch von der DAIG (2020) als alternativer NNRTI erwähnt. Daten zu Doravirin fehlen. Die mit Ritonavir geboosterten PIs Darunavir (zweimal täglich) und Atazanavir gelten als Alternativen.

Tabelle 1: Besonderheiten der ART in der Schwangerschaft

Resistenztestung, ggf. HIV-Subtypisierung vor Therapiebeginn
Dolutegravir im ersten Trimenon ggf erst ab der 8. SSW (initiale Tsepamostudie 2018 mit erhöhter Inzidenz von Neuralrohrdefekten)
Bictegravir keine Daten, daher nicht empfohlen
Im 2. und 3. Trimenon Raltegravir 400 mg BID
Cobicistat im 2. und 3. Trimenon unzureichende Plasmaspiegel besonders bei Elvitegravi/c, daher vermeiden oder engmaschiges Viruslast-Monitoring
Darunavir/c ersetzen durch Darunavir/r BID oder engmaschige Kontrollen der Viruslast
Raltegravir (400 mg BID), Rilpivirin oder Darunavir/r fortsetzen bei präkonzeptioneller Einnahme
Efavirenz (Sustiva®) keine Embryotoxizität (keine Neuralrohrdefekte)
Nevirapin wegen erhöhter Toxizität nicht empfohlen, (v.a. >250 CD4-Zellen/µl) kann aber bei bestehender präkonzeptioneller Therapie fortgesetzt werden
Rilpivirin wegen erniedrigter Plasmaspiegel engmaschige VL-Kontrollen 2.u.3. Trimenon
Kontrolle von Hämoglobin und Leberwerten etwa monatlich
Viruslast alle 2 Monate: präpartal in SSW 34–36
Risikoaufklärung Teratogenität: Nur AZT ist zur perinatalen Transmissionsprophylaxe zugelassen, wird aber kaum noch eingesetzt
Bei Erreichen einer Viruslast <50 spätestens in der 34-36 SSW: kein i.v.-AZT intrapartal

Prophylaxe bei antiretroviraler Vorbehandlung der Schwangeren

Bei effizienter ART (<50 Kopien/ml) mit fixen Kombinationspräparaten wird diese belassen und auf AZT als Bestandteil der Kombinationsprophylaxe verzichtet („Non-AZT-Prophylaxe"). Der sogenannte NRTI-Backbone besteht meistens aus TAF/FTC bzw. TDF/FTC oder ABC/3TC.

Therapieunterbrechung im ersten Trimenon

Frauen, die ihre ART z. B. wegen einer Hyperemesis unterbrechen müssen, sollten sie erst dann wieder aufnehmen, wenn zu erwarten ist, dass die Medikamente wieder toleriert werden. Gerade wenn die Schwangerschaft sehr früh diagnostiziert wird, mag die Furcht vor möglichen embryotoxischen Wirkungen zu einer Unterbrechung bis nach dem ersten Trimenon führen. Es gibt indes Hinweise darauf, dass nach Therapieunterbrechung in der Schwangerschaft die vollständige Virussuppression im weiteren Verlauf erschwert sein kann.

Wird die ART unterbrochen, sollten NRTIs und PIs oder INSTIs gleichzeitig ab- und wieder angesetzt werden, um Resistenzen zu vermeiden. Wegen des meist nicht exakt zu bestimmenden Schwangerschaftsalters wird der Wiederbeginn meist auf die Zeit nach SSW 13+0 terminiert. Aufgrund ihrer langen Halbwertszeit sollten NNRTIs bis zu drei Wochen vor den NRTIs abgesetzt werden, um Resistenzen zu vermeiden; alternativ kann der NNRTI vorher durch einen INSTI oder einen mit Ritonavir geboosterten PI ersetzt werden.

ART bei HIV-Erstdiagnose im 2. und 3. Trimenon

Bei späterer Erstdiagnose, besonders wenn diese erst am Ende des zweiten und im dritten Trimenons erfolgt, werden bevorzugt Dolutegravir oder Raltegravir zur raschen Senkung der Viruslast empfohlen, jeweils in Kombination mit zwei NRTIs. Eine mögliche Fetotoxizität durch Akkumulation besonders bei prä-/intrapartaler Gabe und das perinatale Transmissionsrisiko müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Bei Frauen, deren Viruslast bei bestehender ART durch Compliance- oder Resistenzprobleme nachweisbar ist, wird eine Resistenztestung durchgeführt und, sofern möglich, auf eine Kombination mit Dolutegravir oder Raltegravir umgestellt bzw. zur bestehenden Therapie hinzugefügt. Die für INSTIs typischerweise rasche Senkung der Viruslast ist wichtig, um das Transmissionsrisiko zu minimieren.

Therapiemonitoring

Vor allem bei reduziertem Immunstatus wird die ART bei sorgfältigen Labor- und Ultraschallkontrollen weitergeführt. Die Viruslast, ggf. auch CD4-Zellzahl, sollte ca. zweimonatlich kontrolliert werden (bei Beginn auch monatlich), die übrige Schwangerschaftsbegleitung nach allgemeinen Schwangerschaftsrichtlinien und geburtshilflichen Kriterien erfolgen.
Immer sollte die Viruslast in SSW 34 bis 36 gemessen werden, um den Geburtsmodus zu planen. Hämoglobin und Transaminasen werden monatlich überprüft. Wenn mit PIs behandelt wird, sind die Glukosespiegel engmaschig zu kontrollieren. Resistenzen und ggf. Plasmaspiegel werden bestimmt bei Therapiebeginn und -versagen.

Hepatitis B- und/oder C-Koinfektion

Als Backbone sollte bei einer HBV-Koinfektion vorzugsweise eine NRTI-Kombination aus TAF oder TDF und FTC oder 3TC eingesetzt werden (Funk 2020). Das Neugeborene wird innerhalb von 12 Stunden aktiv und passiv gegen Hepatitis B immunisiert. Zur Behandlung der HCV-Koinfektion mit oralen DAAs liegen kaum Daten in der Schwangerschaft vor. Eine Phase-I-Studie zu Sofosbuvir/Ledipasvir bei 28 Schwangeren mit einer HCV-Genotyp-1-Monoinfektion ergab eine SVR 12 von 100 % (Chappell 2019). In der Regel besteht allerdings keine Dringlichkeit, und eine HCV-Therapie kann auf die Zeit nach der Schwangerschaft verschoben werden. Interferon ist kontraindiziert und Ribavirin gilt als embryo- und fetotoxisch. Hepatitis-Koinfektionen können mit einer erhöhten Lebertoxizität der ART einhergehen. Daher wird empfohlen, Leberwerte etwa vierwöchentlich zu überprüfen (DAIG 2020, DHHS 2022). Der Geburtsmodus bei beiden Koinfektionen richtet sich nach der HIV-Situation (s.u.).

HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

NRTIs (Nukleosidanaloga)

Nukleosidanaloga sind plazentagängig. Für NRTIs wie AZT, 3TC/FTC, Abacavir und TDF dürfte das Teratogenitäts-Risiko sicher nicht mehr als das 1,5-Fache betragen (Antiretroviral Pregnancy Registry 2022). Die meisten Erfahrungen gibt es mit AZT, das aber mittlerweile nur noch als Alternative gilt. Nachbeobachtungen von mehr als 20.000 Kindern ergaben trotz der beschriebenen potentiellen mitochondrialen Toxizität keine gravierenden Nebenwirkungen durch eine AZT-Prophylaxe (The Perinatal Safety Review Working Group 2000), auch nicht bei Exposition in der Embryonalzeit. Die Kombinationen ABC/3TC und TDF/FTC haben nicht zu erhöhten kongenitalen Fehlbildungsraten geführt. Bei Abacavir ist eine Hypersensitivitätsreaktion (HSR) zu beachten (siehe *ART*-Kapitel), die HLA-B*5701-Testung vor Therapiebeginn ist obligat. Bei Abacavir-exponierten Feten sind bisher keine HSR-verdächtigen Komplikationen bekannt geworden. Da die Mehrzahl der Frauen mit HIV unter einer bestehenden ART schwanger wird, können Toxizitäten einzelner Substanzen nur noch in großen prospektiven Studien erkannt werden. Zu Langzeitfolgen sind weitere Studien bei HIV- und ART-exponierten, nicht infizierten Kindern notwendig (s.u.).

TDF und FTC sind ebenfalls gut plazentagängig. In einer Metaanalyse von 17 Studien wurde TDF für schwangere Frauen und Säuglinge als sicher bewertet (Nachega 2017, Lockman 2021). Eine zuvor berichtete geringere Knochendichte bei Neugeborenen und niedrigem Geburtsgewicht von bis zu 19 % bei TDF in Kombination mit verschiedenen PIs (Rough 2018, Sebkiari 2019, PROMISE 077BF/FF) ist noch nicht abschließend geklärt. Mit Tenofovir-basierter PrEP in der Schwangerschaft wurden in einer kleinen Studie keine Wachstumsstörungen bei Neugeborenen und im ersten Lebensjahr beobachtet (Heffron 2018).

Der humane Plazentatransfer von TAF ist niedrig (Brooks 2021). Tierexperimentell ließ sich keine erhöhte Teratogenität nachweisen. In den aktuellen DHHS-Empfehlungen wird TAF gegenüber TDF präferiert. Trotz größerer Gewichtzunahme unter Dolutegravir und TAF entwickelte sich keine Gestationsdiabetes und das Schwangerschaftsoutcome war gegenüber Efavirenz und TDF überlegen (Chinula 2022, Lockman 2021). Wegen unzureichender Daten empfiehlt die britische HIV- Association TAF allerdings erst ab dem 2. Trimenon.

NNRTIs

Nevirapin wird als Primärtherapie nicht mehr eingesetzt (DHHS 2022). Sollte unter Nevirapin eine Schwangerschaft eintreten, so kann es unabhängig von der CD4-Zellzahl weitergeführt und eine potentielle Hepatotoxizität überwacht werden. Bei erhöhtem perinatalem Transmissionsrisiko erhält das Neugeborene sofort nach der Geburt eine Dosis Nevirapin, eine weitere nach 48–72 Stunden und eine dritte nach weiteren 96 Stunden. Neben der prophylaktischen gibt es auch empirische therapeutische Dosierungen, die bei Neugeborenen eingesetzt werden (s.u.). Für Efavirenz hat sich eine potentielle Embryotoxizität beim Menschen nicht bestätigt (Martinez de Tejada 2018). Auch die Tsepamo-Studie aus Botswana fand eine niedrige NTD-Rate von 0,04 bei Kindern von Frauen, die Efavirenz perikonzeptionell eingenommen hatten. Allerdings wurde in einer Studie mit 141 Kindern ein zweifach erhöhtes Risiko für Mikrozephalien berichtet (Williams 2020). Orales Rilpivirin als empfohlene Alternative ist mäßig plazentagängig (Cord blood/Maternal-Ratio 0,35–0,81), im letzten Trimenon waren die Plasmakonzentrationen um 20–50 % niedriger als postpartal. Etravirin zeigte um 34 % erhöhte Plasmakonzentrationen im dritten Trimenon, die Plazentatransferrate war 0,52 (von 0,19 bis 4,25 variabel) (Mulligan

2016); die Fetotoxizität wurde als gering eingeschätzt. Doravirin zeigte tierexperimentell keine Reproduktionstoxizität. Es liegen keine humanen Daten *in vivo* vor.

Proteaseinhibitoren (PIs)

PIs gelten auch in der Schwangerschaft als alternative ART. Mögliche diabetogene Wirkungen und Hepatotoxizität sollten vor allem in der fortgeschrittenen Schwangerschaft ein- bis zweimonatlich überwacht werden. Im Gegensatz zu Darunavir und Atazanavir wird Lopinavir/r aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen. Unter Atazanavir/r wurden milde Hyperbilirubinämien von ca. 1,5 mg/dl bei Neugeborenen bei einem Plazentatransfer von ca. 20 % beschrieben. Intrazelluläre Spiegel waren während der Schwangerschaft nicht signifikant erniedrigt. Erhöhte Risiken für kongenitale Hautanomalien und muskuloskeletale Fehlbildungen wurden bei ca. 1.500 Ersttrimesterexpositionen nicht beobachtet, bei einer Gesamtfehlbildungsrate von 2,11 %.

Darunavir/r ist wenig plazentagängig, trotz abnehmender Plasmaspiegel im Laufe der Schwangerschaft ist eine Dosisanpassung meist nicht notwendig (Schalkwijk 2019). Eine Einmaldosierung mit 800/100 mg Darunavir/r wird jedoch als suboptimal beurteilt, da in der Schwangerschaft die Plasmakonzentrationen um 33 bis 44 % abnimmt, bei Einmalgabe um 17 bis 27 %. Daher wird Darunavir/r mit 600/100 BD empfohlen, wenn die Therapie in der Schwangerschaft fortgesetzt wird. NRTI-sparende Monotherapien führten in einer Pilotstudie in 92,8 % zur HIV-Suppression (Mandelbrot 2021). Darunavir/c ist im zweiten und dritten Trimenon nicht empfohlen, da unter Cobicistat die Plasmaspiegel von Darunavir um 56 und 50 % und für Cobicistat um 63 bzw. 59 % niedriger waren als nach der Geburt (Crauwels 2019). Eine Zunahme von Frühgeburten unter PI-haltiger ART (Townsend 2010, Powis 2011, Sibiude 2012, Watts 2013) wurde in anderen Studien nicht bestätigt (Patel 2010). Alfa-Fetoproteinspiegel und Progesteron sollen unter PI-Regimen erniedrigt sein, nicht jedoch die Spiegel von unkonjugiertem Östriol und humanem Choriongonadotropin.

Entry- und Fusions-Inhibitoren

Die Plazentagängigkeit von Maraviroc ist mit einer Ratio von 0,25 moderat. Die Substanz wird wie auch T-20 mittlerweile kaum noch benötigt. Fostemsavir (FTR) ist tierexperimentell plazentagängig.

Integraseinhibitoren

Die gute Plazentagängigkeit der INSTI gilt als Vorteil bei einer spät begonnenen Transmissionsprophylaxe. Bei Dolutegravir waren im dritten Trimenon die C_{Trough}-Plasmaspiegel nicht signifikant erniedrigt. Die ungebundene Komponente schien im dritten Trimenon sogar erhöht gegenüber postpartalen Konzentrationen (Colbers 2019). Die fetomaternale Ratio liegt bei 1,38 (0,63–1,81) (Colbers 2019). Bei einem Frühgeborenen wurde eine Akkumulation wegen einer vierfach längeren Halbwertzeit berichtet, bei reifen Neugeborenen war sie zweifach verlängert. Bei akuten Infektionen ist Dolutegravir wegen seiner geringeren Resistenzraten gegenüber Raltegravir zu bevorzugen (DHHS 2022). In einer prospektiven Studie in Botswana zu Dolutegravir in der Frühschwangerschaft wurde ein initial signifikantes Risiko für Neuralrohrdefekte später, bei größeren Fallzahlen, nicht mehr gesehen – die Inzidenz lag 0,3 versus 0,1 % bei ART-Regimen ohne Dolutegravir.

Auch Raltegravir zeigt einen guten Plazentatransfer und eine rasche Senkung der Viruslast. *In vitro* hat es keinen Einfluss auf die neonatale Hyperbilirubinämie. Gegenüber Efavirenz zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Größe und Gewicht bei Neugeborenen. Falls Raltegravir während der Schwangerschaft, vor und

Tabelle 2: HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

NRTIs (plazentagängig)	TAF/TDF + FTC	Knochendichte ↓ bei NG bei TDF
	ABC + 3TC o. FTC	wegen HSR: HLAB5701-Test obligat
	AZT + 3TC	nur alternativ, AZT wird in Plazenta metabolisiert Risiko für Mitochondriopathie: DDI>D4T>AZT>3TC>>ABC>TDF/TAF
NNRTIs (plazentagängig)	Efavirenz	keine Neuralrohrdefekte, im 1. Trimenon einsetzbar
	Etravirin	variable Transfer-Ratio 0,59 (0,19–4,25), PK in SS unverändert
	Nevirapin	nicht mehr empfohlen, Hepatotoxizität ↑ besonders bei >250 CD4-Zellen; Enzyminduktion, rasche Resistenzen
	Rilpivirin Doravirin	AUC 30% ↓; Plazentatransfer 0,5-(0,35–0,81) Tierexperimentell keine Embryofetotoxizität, Plazentatransfer 0,5; Milch-Plasmarate (MP) 1,5
PIs (wenig plazentagängig)	Darunavir/r	wenig plazentagängig, empfohlen in 2 x tgl. Dosierung
	Darunavir/c	niedrige Spiegel, daher nicht oder engmaschige VL-Kontrollen
	Atazanavir/r	alternativ empfohlener PI, Hyperbilirubinämie
	Lopinavir/r	2 x tgl. Dosierung, ggf. Dosiserhöhung, Lipide ↑
Integrase-Inhibitoren (hoher Plazenta-transfer)	Dolutegravir	eher nicht vor SSW 8 wg. V. a. Neuralrohrdefekte; Plazentatransfer 1,38 (0,63–1,81), HWZ ↑ bei NG, höhere Resistenzbarriere als RAL
	Raltegravir	rasche Senkung der Viruslast, HWZ ↑ bei NG, BID
	Elvitegravir/c	niedrige Spiegel; als Initialtherapie nicht empfohlen
	Bictegravir	tierexperim. keine Teratogenität, PM-Transfer
	Cabotegravir	lange HWZ, keine Daten in der Schwangerschaft

unter der Geburt eingenommen wird, besteht die Gefahr einer Akkumulation beim Neugeborenen. Eine potentiell sich anschließende neonatale PEP mit Raltegravir wird daher erst nach 1–2 Tagen empfohlen. Elvitegravir/c wird aufgrund erniedrigter Plasmaspiegel im 2. und 3. Trimenon nicht zur Initialtherapie eingesetzt. Zu Bictegravir sind aus 13 Schwangerschaften keine Toxizitäten berichtet worden. Tierexperimentell wurde keine Embryofetotoxizität bekannt. Ein Plazentatransfer war in *ex vivo*-Modellen niedrig, ebenso für Cabotegravir. Im Gegensatz dazu lag für Bictegravir ein hoher Plazentatransfer mit einer fetomaternalen Ratio von 1,42 vor (Bukkems 2021). Nach Pharmakokinetik-Modellen ist eine Dosisanpassung in der Schwangerschaft nicht notwendig (Atoyebi 2022). Mangels Daten wird Bictegravir in der Schwangerschaft allerdings nicht empfohlen (EACS 2022).

Teratogenität und Langzeitfolgen bei Kindern nach intrauteriner ART-Exposition

Die embryonale und fetale Toxizität scheint insgesamt gering zu sein (Antiretroviral Pregnancy Registry 2022). Langzeitdaten sind allerdings unvollständig. In einer prospektiven Untersuchung von 2.644 ART-exponierten, nicht-infizierten Kindern zeigten sich in 0,26 % neurologische Symptome, in anderen Nachbeobachtungen Sprachentwicklungsverzögerungen (Wedderburn 2019). Beschrieben wurden Ver-

zögerungen akustisch evozierter Potentiale, ferner unspezifische Veränderungen in zerebralen MRTs der perinatal mit AZT und 3TC exponierten Kinder. In einer anderen Studie ließen sich bei Kindern mit HIV-Exposition und in 64 % AZT-Exposition im Alter von 24 Monaten keine Entwicklungsverzögerungen gegenüber nicht mit HIV und/oder ART exponierten Kindern nachweisen (Chaudhury 2017). Kardiale Veränderungen waren vorübergehend (Garcia-Otero 2016) oder nicht nachweisbar. Erhöhte Laktatwerte, Beeinträchtigungen der Hämatopoese und metabolische Veränderungen im Sinne eines Hyperlaktatämiesyndromes lassen sich bei Kindern noch lange nach einer antiretroviralen Prophylaxe nachweisen. In einer Metaanalyse aus 22 Studien wurde eine erhöhte Mortalität bei HIV- und ART-exponierten Kindern festgestellt. Mitochondriale Toxizitäten bei pränataler ART-Exposition wurden beschrieben (Poirier 2015), ebenso immunologische Defekte und eine höhere Inzidenz schwerer Infektionen sowie Hospitalisierungen (Slogrove 2017). Ferner wurden Wachstumsstörungen bei Kindern mit präpartaler ART-Exposition festgestellt (Sudfeld 2016) sowie im ersten Lebensjahr anhaltende niedrigere Gewichtskurven (Le Roux 2019). Veränderungen des Lipidstoffwechsels wurden von Williams 2016 berichtet. Übergewichtige HIV-exponierte Jugendlichen hatten ein größeres Risiko für erhöhten Blutdruck gegenüber übergewichtigen Kindern und Jugendlichen in der Allgemeinbevölkerung (Jao 2019). Ferner werden neurokognitive Beeinträchtigungen bei pränatal ART-exponierten Kindern berichtet. Insgesamt sind viele Untersuchungen jedoch inkonsistent und methodisch unzureichend, so dass qualitativ hochwertige Langzeitstudien notwendig sind.

Risiko einer perinatalen HIV-Infektion

HIV wird zu etwa 75 % unter oder in den letzten Wochen vor der Geburt übertragen. Etwa 10 % der vertikalen HIV-Infektionen finden vor dem dritten Trimenon statt, 10–15 % geschehen durch Stillen. Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Transmission korreliert mit Viruslast und Behandlungsdauer. Dies gilt auch für Frauen unter ART (Tabelle 3). Liegt die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze, ist die Wahrscheinlichkeit extrem niedrig. Vaginale Geburten sind so möglich geworden, ebenso das Weglassen der Postexpositionsprophylaxe beim Neugeborenen (Neo-PEP). Eine fehlende oder unzureichende HIV-Suppression erhöht dagegen das Transmissionsrisiko. Die Kombination aus Plasmavirämie und Frühgeburtlichkeit und/oder ein vorzeitiger Blasensprung stellt ein zusätzliches Transmissionsrisiko dar. Die Plasmavirämie sollte daher unbedingt reduziert und damit auch der Immunstatus der Mutter verbessert werden. Die ART sollte möglichst auch unter der Geburt zu den vorgegebenen Zeiten eingenommen werden. Resistenzen sollen an der derzeitigen HIV-Transmissionsrate von unter 2 % noch zu ca. 20 % beteiligt sein. Bei Frauen, die selber perinatal HIV-infiziert wurden, ist das Risiko erhöht, es bleibt jedoch auch hier unter 1 %.

Tabelle 3: Risikofaktoren der perinatalen HIV-Transmission

Hohe mütterliche Viruslast, niedrige CD4-Zellzahl
Erkrankung der Mutter
Vaginale Entbindung bei ≥50 HIV-RNA Kopien/ml ohne ART (DHHS bei >1000 Kopien/ml)
Vorzeitiger Blasensprung von über vier Stunden bei HI-Virämie
Frühgeburt bei Virämie (<37. Schwangerschaftswoche)
Stillen bei HI-Virämie

Zur medizinischen Prävention zählen neben der ART der Mutter
- die antiretrovirale Prophylaxe vor und unter der Geburt (bei HI-Viruslast ≥50 Kopien/ml in SSW 36) durch INSTIs (Dolutegravir, Raltegravir) und AZT intravenös
- die primäre Sectio caesarea am wehenlosen Uterus, da die vaginale Entbindung das Transmissionsrisiko bei einer Viruslast von ≥50 Kopien/ml erhöht
- die postnatale antiretrovirale Postexpositionsprophylaxe der Kinder (eskaliert)
- die Vermeidung des Stillens

Transmissionsprophylaxe prä/intrapartal bei <50 Kopien/ml: niedriges Transmissionsrisiko

Die Kombinationstherapie der Schwangeren mit zwei NRTIs und entweder INSTI, geboostertem PI oder alternativ NNRTI ist als Präexpositionsprophylaxe der perinatalen HIV-Transmission ausreichend, sofern die Viruslast unter 50 Kopien/ml (nach US-Guidelines <1000 Kopien/ml) liegt. Auf eine intravenöse AZT-Gabe unter der Geburt wird verzichtet. Auch die neonatale PEP kann entfallen, wenn die Viruslast vor und während der Schwangerschaft immer unter 50 Kopien/ml lag (DAIG 2020).

Prophylaxe bei ≥50 Kopien/ml: erhöhtes Transmissionsrisiko

Besteht ein Standardrisiko und liegt die Viruslast über 50 Kopien/ml präpartal, wird eine Resistenztestung durchgeführt, die Adhärenz evaluiert und die ART ggf. mit einem INSTI eskaliert. Unter Geburt erfolgt eine intravenöse AZT-Gabe. Während die Transmissionsrate bei unter 50 Kopien/ml 0,05 bzw. 0,3 % betrug, liegt sie zwischen 50 und 399 Kopien/ml bei 1,1 bzw. 1,5 % und bei einer präpartalen Viruslast von >400 Kopien/ml bei 2,8 bzw. 4,1 % (Townsend 2014). Die Entbindung erfolgt durch eine Sectio. Eine neonatale Kombinationsprophylaxe ist wohl sinnvoll. Je nach Einschätzung des Risikos wird beim Kind eine Mono-PEP mit AZT über vier Wochen durchgeführt oder eine Zwei- oder Dreifach-Kombinationsprophylaxe.

Intrapartum-Prophylaxe/-Therapie ohne vorausgehende Behandlung

Wird die HIV-Infektion erst zum Zeitpunkt der Geburt bekannt, erhalten Mutter und Neugeborenes eine Zwei- oder Dreifach-Prophylaxe mit AZT (plus FTC/3TC sowie einem INSTI und/oder Nevirapin (beim Neugeborenen) (erhöhtes Risiko bei niedriger Viruslast bzw. stark erhöhtes Risiko bei hoher Viruslast und/oder geburtsmedizinischen Komplikationen). In den US-Leitlinien von 2022 wird Dolutegravir alternativ bei akuter HIV-Infektion in der Schwangerschaft empfohlen, da hier die HIV-Resistenzraten im Vergleich zu Raltegravir geringer sind.

Tabelle 4: Transmissionsprophylaxe bei präpartaler Viruslast ≥50 HIV-RNA-Kopien/ml

Resistenztestung, ggf. Therapieeskalation, z.B. mit einem INSTI Zwei NRTI + plus INSTI bzw. PI/r
Unter der Geburt (elektive Sectio frühestens ab SSW 37 + 0) wird der Mutter zur Standardprophylaxe AZT intravenös infundiert, falls VL >50 (nach DHHS >1000) Kopien/ml*: 2 mg/kg i.v. als „loading dose“ über 1 Stunde ca. 3 Stunden präoperativ/präpartal 1 mg/kg i.v. intraoperativ/intrapartal bis zur Entwicklung des Kindes
Beim Neugeborenen AZT-Monoprophylaxe innerhalb von 6 Stunden post partum: 2 (4) mg/kg oral alle 6 (12) Stunden für 4** Wochen oder bei oraler Unverträglichkeit: 1,5 mg/kg i.v. alle 6 Stunden für 10 Tage Bei zusätzlichen Risikofaktoren erweiterte postnatale Prophylaxe (Kombi-Neo-PEP)

* der Vorteil von intravenösem AZT bei Viruslast <50 (<1000) Kopien/ml ist nicht sicher (DAIG 2020, DHHS 2022, EACS 2022), daher kann dann auf AZT verzichtet werden
** 4 Wochen z.B. bei >50 bis <1.000 Kopien/ml. Bei zusätzlichen Risikofaktoren erweiterte PEP (s.u.)

Behandlung unter der Geburt

Voraussetzungen für einen vaginaler Entbindungsmodus

Bei einer Viruslast unter 50 Kopien/ml vor der Entbindung (Viruslast negativ in der SSW 34 bis 36) ist der Vorteil einer elektiven (primären) Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung nicht mehr nachweisbar (Townsend 2014). Daher ist in den meisten Ländern bei diesen Frauen, sofern keine geburtshilflichen Komplikationen erwartet werden, eine vaginale Entbindung vorgesehen, die gegenüber einer Sectio risikoärmer ist. Die Rate vaginaler Entbindungen beträgt in Westeuropa ca. 50 %. In den amerikanischen Leitlinien wird eine vaginale Entbindung bei einer Viruslast unter 1000 Kopien/ml empfohlen, ggf. unter intravenöser AZT-Gabe.
Es konnte kein erhöhtes Risiko bei operativer vaginaler Entbindung (z.B. Vakuumextraktion) nachgewiesen werden. Auch bei vorzeitigem Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom und Frühgeburtlichkeit ist bei negativer Viruslast nicht von einem erhöhten Transmissionsrisiko auszugehen. Auch eine extreme Frühgeburtlichkeit von <30 SSW stellt wahrscheinlich kein erhöhtes Risiko dar, wenn die Viruslast konstant negativ ist. Frühere Studien zum Transmissionsrisiko kamen zu teilweise divergierenden Ergebnissen (Townsend 2010). Daher reicht auch bei Frühgeborenen eine Monoexpositionsprophylaxe mit AZT über 2 (bis 4) Wochen aus. Falls die Viruslast konstant während der Schwangerschaft nicht nachweisbar war, kann auf die neonatale PEP ganz verzichtet werden.

Elektive Sectio bei erhöhter Viruslast präpartal

Liegt ein Transmissionsrisiko vor bei unvollständiger Senkung der Viruslast (Non-Compliance, später präpartale HIV-Diagnose) wird die ART, falls zeitlich noch möglich begonnen bzw. eskaliert (s.o.) und unter der Geburt AZT als Transmissionsprophylaxe intravenös infundiert. Eine Sectio wird elektiv vor Eintritt der Wehen und frühestens ab der SSW 37+0 unter Verwendung einer blutarmen OP-Technik nach Misgav-Ladach zügig und von erfahrenen GynäkologInnen durchgeführt. Die stumpfe Präparation und die Entwicklung des Kindes in der stehenden Fruchtblase gelten als ideal.

Tabelle 5: Prophylaxe bei niedrigem Transmissionsrisiko bei Früh- (FG) und Reifgeborenen (RG) und präpartaler Viruslast (VL) <50 HIV-RNA Kopien/ml

Niedriges Risiko	Mutter	Kind
RG u. FG ≥35 SSW von Müttern mit HI-VL präpartal <50 ohne Adhärenzprobleme	Kombination, z.B. TDF+FTC(3TC) oder ABC/(AZT)+FTC(3TC) plus INSTI, alternativ PI/r, ggf. NNRTI vaginale Entbindung	Innerhalb von 6 Std. post partum AZT 2 x 4 mg/kg oral 2(–4) Wochen, alternativ: i.v. 2 x 3mg/kg* Viruslast unter 50 Kopien in gesamter SS: Neo-PEP verzichtbar
Frühgeburt 30+0–34+6 SSW und VL <50 Frühgeburt * <30+0 SSW und VL<50	Kombination, z.B. AZT+FTC (3TC) oder TDF+FTC (3TC) plus INSTI, alternativ PI/r, ggf. NNRTI Geburtsmodus nach geburtshilflichen Kriterien, siehe oben	2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 2 x 3 mg/kg oral AZT 2–4 Wo, bei Frühgeburt <30+0 SSW ab Tag 29

* bei oralem Ernährungsproblem;
NG = Neugeborenes; p.p. = post partum. VL = Viruslast, HIV-RNA Kopien/ml

Tabelle 6: Prophylaxe bei erhöhtem Risiko: Viruslast ≥50 Kopien/ml

Erhöhtes Risiko	Mutter	Kind
RG und FG: Mutter ohne suffiziente HIV-Therapie vor und während der Geburt (Viruslast ≥50 Kopien/ml): besonders nach vaginaler Entbindung Keine ART prä- und/oder intrapartal	ggf. Eskalation der ART mit z.B. Dolutegravir oder Raltegravir	RG u. FG ≥35 SSW : AZT 2 x 4 mg/kg oral: AZT-Dosierung bei Frühgeburt (FG) <35+0 SSW: 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i.v., ab Tag 15: 2 x 3 mg/kg oral (bei Frühgeburt <30+0 SSW ab Tag 29) über 4–6 Wochen plus ggf. 3TC** 2 x 2 mg/kg über 2 Wochen (bei RG) plus Nevirapin* 2 mg/kg innerhalb 2 h bis 48 Std + 2. Dosis 48 Std. nach 1.*** oder ggf. Raltegravir**** 1,5 mg/kg bis 7 Tage, 2 x 3 mg/kg 8–28 Tage, >4 Wo und >3kg 2 x 6 mg/kg

*siehe Kapitel NNRTIs. **Cave: Neutropenie in Kombination mit AZT, bei Frühgeborenen: 3TC eher nicht einsetzen; *** nach DHHS 2022: 1. Dosis: nach Geburt bis 48 h, 2. Dosis: 48 h nach 1., 3. Dosis: 96 h nach 2. **** Zulassung für NG ≥37 SSW ≥2 kg

Bei der Frühgeburt ist die Sectio auch aus geburtsmedizinischen Gründen zur Hypoxievermeidung des Frühgeborenen wichtig, die Besonderheiten zur Prophylaxe sind oben aufgeführt. Beim vorzeitigen Blasensprung von unter vier Stunden ist eine Sectio sinnvoll, wenn es die Situation noch zulässt. Bei mehr als vier Stunden ist kein Vorteil gegenüber einer vaginalen Entbindung zu erwarten. Diese sollte jedoch rasch geschehen, da das HIV-Transmissionsrisiko pro Stunde um etwa 2 % steigt, in Abhängigkeit von der Viruslast. Wichtig ist dann die Erweiterung der Prophylaxe beim Kind (Tabelle 6).

Unbekannter HIV-Status

Falls zum Zeitpunkt der Geburt der HIV-Status unbekannt ist und ein Verdacht besteht, ist ein HIV-Schnelltest zu empfehlen. Wegen der zwar hohen, aber unzureichenden Spezifität ist die Verwendung von zwei Schnelltests verschiedener Hersteller sinnvoll. Ist ein Test negativ, liegt wahrscheinlich keine Infektion vor.

Behandlung des Neugeborenen

Postnatale Standardprophylaxe bei VL<50 Kopien/ml: niedriges Risiko

Die postnatale Transmissionsprophylaxe bei negativer Viruslast und geringem Transmissionsrisiko beginnt möglichst innerhalb der ersten 4–6 Stunden nach der Geburt mit einer oralen oder bei gastrointestinalen Symptomen auch intravenösen AZT-Prophylaxe. Die Dauer der oralen Standardprophylaxe beträgt zwei (bis vier) Wochen (Vocks-Hauck 2001, Neubert 2013). Bei negativer Viruslast werden nach DAIG (2020) und britischer HIV-Association (BHIVA 2020) zwei Wochen bei Neugeborenen vorgeschlagen, deren Mütter mindestens 10 Wochen antiretroviral behandelt wurden und bei denen mindestens zweimal eine negative Viruslast dokumentiert wurde, zuletzt vier Wochen oder später vor der Entbindung (in oder nach der SSW 36), in den USA vier Wochen. Wenn HIV bereits präkonzeptionell bis hin zur Geburt nicht nachweisbar war, kann auf eine neonatale PEP gänzlich verzichtet werden (DAIG 2020).

Prophylaxe bei erhöhtem Transmissionsrisiko bei VL ≥50 Kopien/ml

Ein erhöhtes Risiko besteht bei einer Viruslast über 50 Kopien/ml. In den US-Leitlinien gilt eine Viruslast von 1.000 Kopien/ml als Grenze zum erhöhten Transmissionsrisiko, die Eskalation einer Neo-PEP aber schon bei einer präpartalen Viruslast von 50 bis 1.000 Kopien/ml als sinnvoll. Zusätzliche Risiken wie Frühgeburtlichkeit, vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, Viruslast weit über 1.000 Kopien/ml vor der Geburt, fehlender Transmissionsprophylaxe, Schnittverletzung des Kindes unter der Sectio sowie Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Gastrointestinal- oder Respirationstrakt bei nachweisbarer Viruslast der Mutter vor der Entbindung sind Kriterien für eine Eskalation.

Bei Kindern mit diesen zusätzlichen Transmissionsrisiken wird eine Kombinationsprophylaxe von AZT+3TC sowie eine dreimalige Gabe von Nevirapin empfohlen. In der ersten Woche wird dies unmittelbar nach der Geburt, 48 Stunden nach der ersten und 96 Stunden nach der zweiten Gabe verabreicht. Neugeborene erhalten eine verlängerte AZT-Prophylaxe (s.u.) für vier bis sechs Wochen. Wegen einer erhöhten Toxizität in Kombination wird 3TC nur für zwei Wochen empfohlen. Bei sehr kleinen Frühgeborenen existieren Dosisempfehlungen für AZT und NVP, so dass hier u.U. nur eine Zweifachprophylaxe möglich ist. Raltegravir hat eine Zulassung bei Neugeborenen >37 SSW und mit einem Gewicht über 2 kg. Falls langfristig während der Schwangerschaft oder vor der Geburt INSTIs gegeben wurden, besteht die Gefahr einer Akkumulation beim Neugeborenen. Es wird daher empfohlen, die INSTI-PEP beim Neugeborenen erst am zweiten oder dritten Lebenstag zu beginnen. Falls durch einen späten Beginn der pränatalen Therapie eine schon stattgefundene intrauterine Infektion nicht mehr verhindert werden konnte, geht die neonatal begonnene empirische Kombinationstherapie in eine ART beim Kind über. Dolutegravir ist bei Säuglingen ab einem Gewicht von 3 kg und einem Alter von vier Wochen zugelassen.

Die britischen Leitlinien empfehlen bei drohender Frühgeburt und später Vorstellung der Frau in der Schwangerschaft Nevirapin, Raltegravir und TDF in doppelter Dosierung intrapartal, um eine Initialdosis beim Frühgeborenen zu erreichen.

Zu PIs ist die Datenlage bei Neugeborenen begrenzt. Lopinavir/r ging bei Frühgeborenen mit einer erhöhten kardialen Toxizität einher. Auch eine Nebeninsuffizienz wurde bei Neugeborenen beobachtet, die pränatal mit Lopinavir/r exponiert wurden und postnatal eine PEP über 30 Tage erhielten. Es wird daher in den ersten zwei Lebenswochen nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Bei Frühgeborenen wird die Gabe erst zwei Wochen nach dem errechneten Geburtstermin empfohlen.

Vorgehen bei fehlender prä- und intranataler Prophylaxe

Eine Kombinationsprophylaxe mit AZT(+3TC) beginnt so früh wie möglich innerhalb der ersten 6 bis 12 Stunden nach der Geburt. Zusätzlich wird eine postnatale Nevirapin-Prophylaxe in drei Dosen oder Raltegravir gegeben. Wegen der Toxizität von Lopinavir/r wurde der Einsatz bei Reifgeborenen erst ab einem Alter von zwei Wochen empfohlen, bei Frühgeborenen erst zwei Wochen nach errechnetem Geburtstermin. Wird eine HIV-Infektion erst nach der Geburt bekannt, scheint eine früh begonnene Kombinationsprophylaxe/-therapie deutlich wirksamer. Wegen der möglichen Akkumulation wird der Kombi-PEP-/Beginn mit Raltegravir erst 1-2 Tage nach der Geburt begonnen.

Beratung und Betreuung von Frauen, die unter ART stillen

In Ländern ohne eingeschränkten Zugang zu sauberem Trinkwasser und in denen Ersatznahrung problemlos zur Verfügung steht, wird weiterhin vom Stillen abgeraten. Auch bei negativer Viruslast besteht ein Restrisiko einer HIV-Transmission, auch wird die ART-Toxizität möglicherweise verlängert (Yuhin 2016).

Tabelle 7: Studien zur antiretroviralen Prophylaxe bei Neugeborenen (NG)

Kurzname	Mittlere Tagesdosis	Häufigste Nebenwirkungen	Studien/ Zulassung NG
AZT Retrovir®	2 x 4 mg/kg, 2 x 2 mg/kg bei FG<35 SSW, ab Tag 15: 2 x 3 mg/kg, bei FG <30 SSW ab Tag 29	Anämie, Neutropenie In Kombination mit 3TC: Mitochondriopathie	(P)ACTG 076, 316, 321, 331 (FG) 353, 354, 358, HIVNET 012 III Zulassung
3TC Epivir®	2 x 2(3) mg/kg bei NG (<30 Tage), 2 x 4 mg/kg bei Kindern ≥4 Wo	Gastrointestinale Symptome, Mitochondriopathie in Kombination Unverträglichkeit bei FG	PACTG 358 NICHD/HPTN 040/ PACTG 1043 Begrenzte Daten
FTC Emtriva®	1 mg/kg sofort postnatal oder 2 mg/kg nach 12 h; 3 mg/kg bei NG <3 Mo.	Gastrointestinale Symptome, Mitochondriopathie	ANRS 12109 Gilead PK-Studie
ABC Ziagen®	1 x 2–4 mg/kg; >1 Mo. 2 x 8 mg/kg (Studie)	Hypersensitivitäts-Reaktion, Mitochondriopathie, Laktatazidose	PACTG 321
TDF Viread®	Mutter 600 mg intrapartal; NG 6 mg p.n. tgl (1. Woche); 1 x 8 mg bei Kindern ≥2 Jahre	Osteopenie, Nephrotoxizität	NCT00120471 HPTN 057; ANRS12109 (step 2)
NVP Viramune®	14 Tage 1 x 2–4 mg/kg oder 1 x 120 mg/m², dann 2 x 3,5–4 mg/kg oder 2 x 120 mg/m² (maximal 2 x 200 mg), therap. 6 mg/kg	Hepatotoxizität, Exantheme, Hyperbilirubinämie	PACTG 316, 356, HIVNET 012 Zulassung NG
Lopinavir/r Kaletra®	2 x 300/75 mg/m² bei Kindern >2 <6 Wochen; bei FG >2 Wo nach errechnetem Termin	Gastrointestinal, kardiotoxisch Nebenniereninsuffizienz bei NG, nicht bei NG <2 Wo; bei FG erst 2 Wo nach errechnetem Termin	PACTG P 1030 IMPAACTG P 1060 Zulassung: Kinder >2 Wo
Dolutegravir Tivicay®	ca. 1 mg/kg Kinder ≥3 –6 kg u. 4 Wo = 5 mg	Gastrointestinale und ZNS-NW	IMPAACT P 1093
Raltegravir Isentress®	1 x 1,5 mg/kg bis 7 Tage, (>2 kg), 2 x 3 mg/kg Tag 8–28, danach 2 x 6 mg/kg Kinder ≥4 Wo ≥3 kg	bei NG: HWZ ↑	IMPAACT P 1066 IMPAACT P 1110 Zulassung 2019

FG Früh-; RG Reif-; NG Neugeborene; (P)ACTG = (Pediatric) AIDS Clinical Trials Group; IMPAACTG = International Maternal Pediatric Adolescent ACTG; HIV-NAT = HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration; ANRS = Agence Nationale de Recherche sur le Sida; HPTN = HIV Prevention Trials Network; NCT = NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) Clinical Trials. GI NW = Gastrointestinale Nebenwirkung

Hinweis: Außer für AZT bei Reifgeborenen wurden die Dosierungen Studien entnommen. Nicht zugelassene Substanzen sollten bei Neugeborenen nur in Studien eingesetzt werden

In Deutschland wurden 2007–2011 insgesamt 83 % aller Kinder initial gestillt, im Durchschnitt acht Monate. Frauen mit einer HIV-Infektion äußerten zu 38 % den Wunsch, ihr Kind zu stillen (Kahlert 2018). Dieses wurde dann bereits unter fachlicher Begleitung interdisziplinärer Teams aus Hebammen, PsychologInnen und ÄrztInnen umgesetzt und dokumentiert. Infektionen fanden in dieser Gruppe von mehr als 50 Mutter-Kind-Paaren nicht statt (Haberl 2021). Der Transfer von gut brustmilchgängigen antiretroviralen Substanzen (Waitt 2019) ins Plasma des Kindes ist gering. Er liegt bei 3–8 % der mütterlichen Konzentration. Untersuchungen zum Brustmilchtransfer von Efavirenz (BM/P Ratio 0,82, Olagunju 2019), Etravirin (3,21, Spencer 2019), FTC (3,01) und TDF (0,015, Waitt 2018) und TAF ergaben jeweils niedrige oder nicht nachweisbare Spiegel beim Kind. Bei Frauen, die während des Stillens eine PrEP einnahmen, waren die geschätzten Plasmaspiegel von TDF/FTC um 12.500/200-fach niedriger als unter pädiatrischen Standarddosen.

Weitere Studien zur HIV-Prävention bei Neugeborenen

Eine Übersicht über Studien zur Pharmakokinetik bei Neugeborenen gibt Tabelle 7.
Um die ART während der Schwangerschaft und die Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion zu verbessern, ist eine sorgfältige Dokumentation klinischer Daten notwendig (www.APRegistry.com).
Die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) hat ein Schwangerschaftsregister etabliert (annette.haberl@hivcenter.de oder schwangerschaftsregister@daignet.de).
Außerdem gibt es eine retrospektive (HELENE) und prospektive (SISTER) interdisziplinäre Studie zum Stillen bei HIV-Infektion (annette.haberl@hivcenter.de).

Literatur

Antiretroviral pregnancy registry. Antiretroviral Pregnancy registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2021. http://www.apregistry.com

Atoyebi SA, Bunglawala FS, Cottura N, et al. PBPK Modeling of longacting injectable cabotegravir in pregnancy. Abstract 686, CROI 2022.

Barlow-Mosha L, Serunjogi R, Kalibbala D, et al. Prevalence of neural tube defects, maternal HIV status, and antiretroviral therapy from a hospital-based birth defect surveillance in Kampala, Uganda. Birth Defects Res 2022; 114: 95-104

Benki-Nugent SF, Yunusa R, Mueni A, et al. Lower neurocognitive functioning in HIV-exposed uninfected children compared with that in HIV-unexposed children. J Acquir Immune Defic Syndr 2022, 89:441-7.

British HIV Association. BHIVA guidelines on the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). 2020. Available at: http://www.bhiva.org/pregnancy-guidelines

Bollen P, Freriksen J, Konopnicki D, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral agents in HIV-infected pregnant women network. The effect of pregnancy on the pharmacokinetics of total and unbound Dolutegravir and its main metabolite in women living with HIV. Clin Infect Dis 2021, 72:121-127.

Brooks KM, Momper JD, Pinilla M, et al. IMPAACT P1026s Protocol Team. Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide with and without cobicistat in pregnant and postpartum women living with HIV. AIDS 2021; 35:407-417

Byrne L, Sconza R, Foster C, et al. Pregnancy incidence and outcomes in women with perinatal infection. AIDS 2017; 31: 1745-54

Brooks KM, Pinilla M, Stek AM, et al. Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide with boosted protease inhibitors in pregnant and postpartum women living with HIV: Results from IMPAACT P1026s. J Acquir Immune Defic Syndr 2022 Feb 21.

Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen der eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) zur Prävention der HIV-Übertragung von der Mutter auf das Kind. 2016; Bulletin 4: 80-81 bag.admin.ch

Bukkems VE, Necsoi C, Tenario CH, et al. Tenofovir alafenamide plasma concentrations are reduced in pregnant women living with HIV: data from the PANNA Network. Clin Infect Dis 2021, Dec 5

Chappell CA, Krans E, Bunge K, et al. A phase 1 study of Ledipasvir/Sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus. CROI 2019 Abstract # LB87

Chaudhury S, Williams PL, Mayondi GK, et al. Neurodevelopmental delay of HIV-exposed and HIV-unexposed uninfected children at 24 months. Pediatrics 2017. 140: pii: 20170998.

Chinula L, Goldberg E, Ziemba L, et al. Pregnancy hemoglobin A1c and glucose with DTG vs EFV, TDF vs TAF: IMPAACT 2010. Abstract 967, CROI 2022

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. NEJM 1994; 331:1173-80.

Crauwels HM, Osiyemi O, Zorilla C, et al. Reduced exposure to darunavir and cobicistat in HIV 1-infected pregnant women receiving a darunavir and cobicistat-based regimen. HIV Med 2019; 20: 227-343

Cressey TR, Punyawudho B, Le Coeur, et al. Assessment of Nevirapine prophylactic and therapeutic dosing regimens for neonates. J AIDS 2017; 75: 554-60

Delaugerre C, Chaix ML, Blanche S, et al. Perinatal acquisition of drug-resistent HIV-1 infection: mechanism and long term outcome. Retrovirology 2009; 19: 85

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie in der Schwangerschaft und zur Prophylaxe beim Neugeborenen. Stand September 2020. http://www.daignet.de ; und awmf.org.

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (OÄG), Robert Koch Institut, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Stand September 2020

Department of Health and Human Services USA (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. January 22 2022 http://www.AIDSinfo.nih.gov

Department of Health and Human Services USA (DHHS). Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. March 17 2022 http://www.AIDSinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf

Department of Health and Human Services USA (DHHS), Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. April 7 222021 http://www.AIDSinfo.nih.gov

Dickinson L, Walimbwa S, Singh Y, et al. Infant exposure to Dolutegravir through placental and breast milk transfer: a population pharmacokinetic analysis of DolPHIN-1. Clin Infect Dis 2021; 73: 1200-7.

Dunk CE, Serghides L. Protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnancy: effects on hormones, placenta, and decidua. Lancet HIV 2022:120-9

Eke AC, Brooks KM, Gebreyohannes RD, et al. Tenofovir alafenamide use in pregnant and lactating women living with HIV. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2020, 16:333-342. 29.

Eke AC, Stek AM, Wang J, Kreitchmann R, et al. Darunavir Pharmacokinetics With an Increased Dose During Pregnancy. J AIDS 2020;83:373-380.

European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. English Version 11.1. Oktober 2022. http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp

European Collaborative Study. Mother- to- child transmission of HIV infection in the era of HAART. Clin Infect Dis 2005; 40: 458-65.

Funk AL, Lu Y, Yoshida K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2021; 21:70-84

Garcia-Otero L, Lopez M, Gomez O, et al. Zidovudine treatment in HIV-infected pregnant women is associated with fetal cardiac remodelling. AIDS 2016; 30: 1392-401

García-Otero L, López M, Goncé A, et al. Cardiac remodeling and hypertension in HIV-uninfected infants exposed in utero to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2021; 73:586-593.

Gotham D, Hill A, Pozniak AL. Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: tenofovir alafenamide. Curr Opin HIVAIDS 2017; 4: 324-33

Haberl L, Audebert F, Feiterna-Sperling C, et al. Not Recommended, But Done: Breastfeeding with HIV in Germany. AIDS Patient Care STDs 2021; 35: 33-38

Heffron R, Mugo N, Hong T, et al. Pregnancy outcomes and infant growth among babies with in-utero exposure to tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV prevention. AIDS. 2018; 32: 1707-13

Jacobs TG, van Aerde KJ, Colbers A, Burger DM. Raltegravir-based postnatal HIV prophylaxis therapy in a neonate after in utero Dolutegravir exposure. Pediatr Infect Dis J 2022; 41: 131-2

Jao J, Jacobson DL, Yu W, et al. A comparism of metabolic outcomes between obese HIV-exposed uninfected youth from the PHACS Smartt study and HIV-unexposed youth from the NHANES study in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr 2019; 81: 319-27

Joseph NT, Satten GA, Williams RE, et al. The effect of antiretroviral therapy for the treatment of HIV-1 in pregnancy on gestational weight gain. Clin Infect Dis. 2021: Epub ahead of print. PMID: 34864949.

Kahlert CR, Aebi-Popp K, Bernasconi E, et al. Is breastfeeding an equipoise option in effectly treated HIV infected mothers in a high-income setting. Swiss Med Wkly. 2018; https://doi.org/10.4414/smw.2018.14648

Kapetanovic S, Giganti MJ, Abzug MJ, et al. International maternal pediatric adolescent AIDS clinical trials (IMPAACT) network. Plasma biomarker factors associated with neurodevelopmental outcomes in children with perinatal HIV infection and controlled viremia. AIDS 2021; 35: 1375-84

Le Roux SM, Abrams EJ, Donald KA, et al. Growth trajectories of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children under conditions of universal maternal antiretroviral therapy: a prospective study. Lancet Child Adolesc Health 2019; 3: 243-44.

Lé MP, Pencolé L, Peytavin G, et al. Placental transfer of doravirine, a recent HIV-1 NNRTI in the ex vivo human cotyledon perfusion model. J Antimicrob Chemother 2021;76: 2364-7.

Lyerly AD, Beigi R, Bekker LG, et al. Ending the evidence gap for pregnancy, HIV and co-infections: ethics guidance from the PHASES project. J Int AIDS Soc 2021, 24:e25846.

Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2021, 397:1276-1292.

Lommerse J, Clarke D, Kerbusch T, et al. Maternal-neonatal raltegravir population pharmacokinetics modeling: implications for initial neonatal dosing. CPT Phamacokinetics Syst Pharmacol 2019: doi: 10.1002/psp4.12443

Mandelbrot L, Ceccaldi PF, Duro D, et al. Placental transfer and tissue accumulation of dolutegravir in the ex vivo human cotyledon perfusion model. PLoS One 2019, 14(8):e0220323.

Mandelbrot L, Tubiana R, Frange PH, et al. NRTI-sparing strategy to prevent perinatal HIV transmission, ANRS 168 monogest trial. Abstract 570, CROI 2021

Martinez de Tejada B, European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration Study Group. Birth defects after exposure to Efavirenz-based antiretroviral therapy at conception/first trimester of pregnancy: a multicohort analysis. J Aquir Immune Defic Syndr 2019; 80: 316-24

Momper JD, Wang J, Stek A, et al. IMPAACT P1026s Protocol Team. Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV. AIDS 2021, 35:1191-1199

Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, et al. Safety of tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy regimens in pregnancy for HIV-infected women and their infants: a systematic review and meta-analysis. J Aquir Immune Defic Syndr 2017; 76: 1-12

Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A, et al. Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: Efectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral zidovudine. BMC Pregnancy Childbirth 2013 Jan 24; 13:22

Patel K, Shapiro DE, Brogly KB, et al. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. J Infect Dis 2010; 201: 978-80

Pencolé L, Lê MP, Bouchet-Crivat F, et al. Placental transfer of the integrase strand inhibitors cabotegravir and bictegravir in the ex-vivo human cotyledon perfusion model. AIDS. 2020; 34: 2145-9

Peyronnet V, Warszawski J, Sibiude J, et al. Does changing antiretroviral therapy in the first trimester of pregnancy for safety concerns have an impact on viral suppression? J Acquir Immune Defic Syndr 2019; 80: 574-84

Poirier MC, Gibbons AT, Rugeles MT, et al. Fetal consequences of maternal antiretroviral nucleoside reverse transcriptase inhibitor use in human an nonhuman primate pregnancy. Curr Opin Pediatr 2015; 27: 233-9

Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. J Infect Dis 2011; 15: 506-14

Rachas A, Warszawski J, Le Chenadec J, et al. Does pregnancy affect the early response to cART? AIDS 2013; 27: 357-67

Rough K, Seage GR 3rd, Williams PL, et al. Birth outcomes for pregnant women with HIV using tenofovir-emtricabine. NEJM 2018, 378: 1593-1603.

Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, et al. Lowered rilpivirine exposure during the third trimester of pregnancy in HIV type 1-infected women. Pharmacokinetics of newly developed antiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA) network. Clin Infect Dis 2017, 65: 1335-41

Schalkwijk S, Ter Heine R, Colbers A, et al. Evaluating darunavir/ritonavir dosing regimens for HIV-positive pregnant women using semi-mechanistic pharmacokinetic modelling. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1348-56.

Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost. Clin Infect Dis 2012; 54: 1348-60.

Slogrove AL, Esser MM, Cotton MF, et al. A prospective cohort study of common childhood infections in South African HIV-exposed infants. Pediat Infect Dis 2017; 26: e38-e44.

Stek AM, Best BM, Luo W, et al. Effect of pregnancy on emtricitabine pharmacokinetics. HIV Med 2012, 13:226-35.

Stek A, Best BM, Wang J, et al. Pharmacokinetics of once versus twice daily darunavir in pregnant HIV-infected women. J AIDS 2015; 70: 33-44

Sudfeld CR, Lei Q, Chinyanga Y, et al. Linear growth faltering among HIV-exposed uninfected children. J AIDS 2016; 73:182-9

The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five united states cohorts. J AIDS Hum Retrovirol 2000; 15: 261-8.

Townsend C, Schulte J, Thorne C, et al. Antiretroviral therapy and preterm delivery – a pooled analysis of data from the United States and Europe. BJOG 2010; 117: 1399-40

Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother to child transmission rates 2000-2011. AIDS 2014;28: 1049-57

Van De Ven NS, Pozniak AL, Levi JA, et al. Analysis of pharmacovigilance databases for dolutegravir safety in pregnancy. Clin Infect Dis 2019; doi:10.1093/cid/ciz684

Venkatesh KK, Edmonds A, Westreich D, et al. Associations between HIV, antiretroviral therapy and preterm birth in the US Women's Interagency HIV Study, 1995-2018: a prospective cohort. HIV Med. 2022; 23: 406-16

Vitoria M, Ford N, Claydon P, et al. When could new antiretrovirals be recommended in low-income and middle-income countries: results of a WHO think tank. Curr opinion HIV AIDS: 2017: 414-22.

Vocks-Hauck M. HIV-Infektion und AIDS bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-49.

Wade NA, Bearkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regiments of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the HIV. NEJM 1998; 339: 1409-14.

Wade NA, Unadkad JD, Huang S, et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. J Infect Dis 2004; 190: 2167-74.

Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomized study trial (DolPHIN-1 study). PLoS Med 2019; 16: doi:10.1371/journal.pmed.1002895

Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. J Infect Dis 2013, 207:612-621.

Wedderburn CJ, Yeung S, Rehman AM, et al. Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in South Africa: outcomes from an observational birth cihort study. Lancet Child Adolesc. Health 2019; 11:803-13.

Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, et al. Prevention of mother–to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. AIDS 2006; 26: 1465-7.

Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants, JAMA Pediatr 2015: 169: 48-55.

Williams PL, Hazra R, Van Dyke RB, et al. Antiretroviral exposure during pregnancy and adverse outcomes in HIV-exposed uninfected infants and children using a trigger-based design. AIDS 2016; 30; 133-44

Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study. Lancet HIV 2020; 7: 49-58.

Weyland C, Mirani G, Gillespie SL, Paul ME. A Case of in utero Transmission of Drug-resistant HIV in the US. Pediatr Infect Dis J 2022 41:57-9.

Young JM, Bitnun A, Read SE, Smith ML. Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children compared with HIV-unexposed uninfected children during early childhood. Dev Psychol 2022; 58: 551-9.

Yuhin MH, Kennedy VL, MacGillivray SJ. HIV and infant feeding in resource-rich settings: considering the clinical significance of a complicated dilemma. AIDS Care 2016; 28:1023-6.

20. Antiretrovirale Therapie bei Kindern

TIM NIEHUES, CHRISTOPH KÖNIGS

Virusdynamik, klinischer Verlauf, Transmissionswege

Der klinische Verlauf der HIV-Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern ist deutlich aggressiver als bei Erwachsenen. Die Viruslast steigt bei unbehandelten Kindern häufig auf über 1.000.000 Kopien/ml an und nimmt danach über 4–5 Jahre nur zögerlich ab. Mögliche Gründe sind das sich entwickelnde lymphatische System und die Unfähigkeit des noch unreifen Immunsystems, eine adäquate HIV-spezifische Immunantwort zu entwickeln.
Typisch sind spezielle klinische Manifestationen, die in die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion im Kindesalter eingehen (Tabelle 1). Ohne ART zeigt sich bei Säuglingen in etwa 10–25 % eine schnelle Progression mit AIDS-definierender Symptomatik (s. unten). Die Infektion verläuft unbehandelt zu einem Teil tödlich: ein Säugling hat im Alter von 6 Monaten bei 15 % CD4-Zellen ein Risiko von 20 % innerhalb von 12 Monaten zu versterben (Dunn 2013). Eine besonders gefürchtete Komplikation im Säuglingsalter ist die HIV-bedingte Enzephalopathie mit Opisthotonus, kognitiven Defekten, dem Verlust von Meilensteinen und Hyperreflexie. Im Liquor findet sich dabei nicht immer eine hohe Viruslast. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen bei allen infizierten Säuglingen uneingeschränkt und bei Kindern und Jugendlichen mit wenigen Ausnahmen eine ART direkt nach Diagnosestellung unabhängig von der CD4-Zellzahl und der Viruslast zu beginnen.
Perinatale HIV-Infektionen treten in Deutschland fast nur noch auf, wenn der HIV-Status der Mutter in der Schwangerschaft unbekannt bleibt, die Transmissionsprophylaxe unvollständig ist oder die Mutter keinen Zugang hatte. Über 95 % der Kinder werden *vertikal* durch die Mutter infiziert. *Horizontale* Übertragungswege (Geschlechtsverkehr, sexueller Missbrauch, Drogengebrauch) sind Ausnahmen. Die Übertragungsrate bei Kindern unbehandelter Mütter betrug in Europa ca. 20–30 %. Diese Infektionen werden zu 35–45 % *peri- oder intrapartal* und zu 10–25 % *in utero* angenommen. Durch Stillen wird HIV je nach Dauer bei weiteren 35–40 % übertragen. Trotz supprimierter mütterlicher Viruslast kommt es in seltenen Fällen (<1 %) zu Übertragungen während Schwangerschaft, Geburt oder Stillzeit.

Diagnose

Die Diagnosestellung HIV-Infektion ist dringlich, um einen prompten Therapiebeginn zu ermöglichen. Für den Nachweis von HIV-spezifischer DNA in Lymphozyten und/oder HIV-RNA im Plasma steht mit der PCR eine hochsensitive und -spezifische Methode zur Verfügung. Die diagnostischen Methoden zur Sicherung der Diagnose einer HIV-Infektion werden dem Alter des Kindes angepasst.

Säuglinge, Kinder <24 Monate mit peri- und postnataler HIV-Exposition

Der Nachweis der HIV-Infektion muss mittels PCR erfolgen. Mütterliche IgG-HIV-Antikörper werden transplazentar aktiv auf das Kind übertragen. Sie persistieren aufgrund der hohen Titer bei infizierten Müttern noch bis ins 2. Lebensjahr hinein. Der Antikörpertest ist folglich bei reifgeborenen, exponierten Kindern – auch HIV-negativen – immer positiv. Nabelschnurblut ist für die Diagnostik nur bedingt geeignet, da mütterliche Zellen oder eine Kontamination ein falsch positives Ergebnis ergeben können. Frühe Untersuchungen nach der Geburt sind bei hohem Transmissionsrisiko (z.B. unbehandelte HIV-Infektion in der Schwangerschaft) oder bei Stillwunsch sinnvoll. Eine positive HIV-PCR sollte unverzüglich in einer zweiten Blutprobe bestätigt

werden. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt bleibt die PCR allerdings bei 62 % aller HIV-infizierten Säuglinge negativ, nach 4 Wochen sind es noch 11 % (Burgard 2012).
Zum Ausschluss einer HIV-Infektion sollen bei ungestillten Kindern mindestens zwei PCR-Tests von unabhängigen Proben vorliegen, und zwar in einem Alter von einem Monat und von drei Monaten. Die Kontrolle nach drei Monaten ist erforderlich, weil die PCR gerade nach Beendigung der Transmissionsprophylaxe auch noch länger negativ sein kann. Bei gestillten Kindern sind aufgrund der HIV-Exposition während der Stillzeit weitere Tests alle 8 Wochen und jeweils ein und drei Monate nach Ende des Stillens erforderlich.

Kindern >24 Monate mit perinataler HIV-Exposition oder Verdacht auf eine horizontale Infektion

Es soll primär ein kombinierter HIV-Antigen-/Antikörpersuchtest durchgeführt werden. Zur Diagnose bei Kindern über zwei Jahren siehe das Kapitel *HIV-Test.*

Indikation zur antiretroviralen Therapie

Aktualisierte Empfehlungen der Europäischen PENTA-Gruppe (Paediatric European Network for Treatment of AIDS) innerhalb der EACS (European AIDS Clinical Society), der PAAD (Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS e.V.), DAIG (Deutsche AIDS-Gesellschaft) und der DGPI (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie) und der WHO sind frei im Internet zugänglich: Die Empfehlungen beinhalten das Vorgehen bei Adoleszenten, aber auch bei Hepatitis B, Hepatitis C und Tuberkulose-Koinfektionen.

- Deutschland: PAAD/DAIG/DGPI https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011l_S2k_antiretrovirale_ Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf
- Europa (PENTA): https://penta-id.org/hiv/treatment-guidelines/
- Europa (EACS): https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/
- USA: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/whats-new-guidelines
- WHO: https://www.who.int/publications/i/item/9789240022232

Frühgeborene (<37. Schwangerschaftswoche):

Die wenigen Daten zu Dosierungen und Sicherheit basieren auf Fallberichten. Einige Toxizitäten sind beschrieben. So kann Lopinavir/r zu metabolischer Entgleisung, kardialen oder endokrinologischen Problemen führen, Raltegravir zur Exazerbation einer Hyperbilirubinämie.

Kinder <3 Jahren

Im Säuglingsalter ist das Risiko, an AIDS zu sterben, bei verzögertem Therapiebeginn besonders hoch (Violari 2008, Judd 2011). Grund ist eine bis zum 3. Lebensjahr schlechtere Kontrolle der HIV-Infektion. Daher wird in den ersten drei Lebensjahren immer ein Therapiebeginn empfohlen, und zwar unabhängig von virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien.

Kinder ≥3 Jahren

Ein ART-Beginn bei älteren Kindern ist auch kein Notfall. Angesichts der vermutlich lebenslangen Behandlung, begrenzter Optionen und möglicher Nebenwirkungen ist ein vorzeitiger „Verbrauch" effektiver Therapien wenig sinnvoll. Allerdings könnte ein zu später Therapiebeginn ein größeres Reservoir latent HIV-infizierter Zellen im Körper und irreversible Schäden am Immunsystem und ZNS zur Folge haben. Die START-Studie bei Erwachsenen hatte gezeigt, dass ein früher Therapiebeginn ober-

halb von 500 CD4-Zellen/µl einem späteren Beginn (erst bei 350 Zellen/µl) überlegen ist (Insight 2015). Derartige Daten fehlen für Kinder >3 Jahren.
Ähnlich wie in den europäischen und amerikanischen Leitlinien wird in Deutschland dennoch eine Therapie für alle Kinder und Jugendliche empfohlen, unabhängig vom klinischen, virologischen und immunologischen Status. Die Priorität liegt auf einem zügigen Therapiebeginn für Kinder <3 Jahren, Adoleszenten und Kindern und Jugendlichen mit Symptomen oder niedrigen CD4-Zellen (amerikanische Leitlinien: „treat" und „urgent treatment").
Bei älteren asymptomatischen Kindern (37 Monate bis Ende des 12. Lebensjahres) sprechen sich die deutschen Leitlinien bei *fehlenden* klinischen, immunologischen oder virologischen Indikationen (siehe unten) *nicht* für eine generelle Therapieempfehlung aus. In diesem Alter ist von einer geringeren Krankheitsprogression auszugehen. In der PREDICT-Studie, in der Kinder im Alter von >1 Jahr (mittleres Alter 6,4 Jahre) entweder sofort oder verzögert behandelt wurden (CD4-Zellbasierte Entscheidung) wurde kein eindeutiger klinischer Unterschied nachgewiesen (Puthanakit 2012). Sofern der Therapiebeginn in dieser Altersgruppe verzögert wird, sollte die ART unverzüglich bei klinischen Symptomen, Immundefekt und Viruslasten >100.000 Kopien/ml begonnen werden.
Ab dem 12. Lebensjahr spricht sich die Leitliniengruppe ebenfalls für einen umgehenden Therapiebeginn aus. Neben dem individuellen klinischen Vorteil ist ein weiterer Nutzen die Prävention weiterer Infektionen, da Menschen mit einer negativen Viruslast das Virus nicht übertragen (U = U, undetectable = untransmittable).

Immunologische und klinische Kriterien

Die Besonderheit der T-Zellentwicklung im Kindesalter erfordert eine altersabhängige Bewertung der CD4-Zellzahl (Tabelle 1). Beispiel: Ein Wert von 700 CD4-Zellen/µl, der beim Erwachsenen normal erscheint, ist bei Säuglingen hochpathologisch und zeigt einen schweren Immundefekt an. Daher ist auch der prozentuale Anteil zu betrachten. Der prädiktive Wert der Viruslast für AIDS und Mortalität ist weniger bedeutsam als die Kombination aus Viruslast und CD4-Zellen. Für ältere Jugendliche gelten die Empfehlungen für Erwachsene (siehe *ART*-Kapitel).

Tabelle 1: Immunologische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter von 2014, basierend auf den absoluten bzw. relativen CD4-Zellzahlen

Immunologisches Stadium*	<1 Jahr		1 bis <6 Jahre		≥6 Jahre	
	Zellzahl/µl	(%)	Zellzahl/µl	(%)	Zellzahl/µl	(%)
1	≥1.500	≥34	≥1.000	≥30	≥500	≥26
2	750–1.499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

* Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2014; 63(Rr-03):1-10.

Tabelle 2: Klinische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm)

CDC-Stadium	Klinische Symptomatik
Stadium N: Keine Symptomatik	Kinder, die keine Symptome oder klinische Zeichen einer HIV-Infektion oder nur eines der unter Stadium A aufgeführten Symptome haben
Stadium A: Frühsymptome	Kinder, die zwei oder mehr der folgenden Symptome haben, aber keine der in Stadium B und C aufgeführten Symptome • Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie • Dermatitis • Parotitis • Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege, Sinusitiden oder Otitiden
Stadium B: Mäßig schwere Symptome	Kinder, die andere als die in Stadium A und C aufgeführten Symptome haben. Beispiele für Symptome des Stadiums B sind: • Anämie (Hb <8 g/dl), Neutropenie (<1,000/µl), Thrombozytopenie (<100,000/µl) über >30 Tage • Bakterielle Meningitis, Pneumonie, Sepsis (eine Episode) • Oropharyngeale Candidiasis, bei Kindern über >6 Monate persistierend • Kardiomyopathie • CMV-Infektion mit Beginn im 1. Lebensmonat • Durchfälle, rezidivierend oder chronisch • Hepatitis • Herpes-simplex (HSV)-Stomatitis, mehr als zwei Episoden pro Jahr • HSV-Bronchitis, -Pneumonitis oder -Ösophagitis im 1. Lebensmonat • Herpes zoster (>2 Episoden an >1 Dermatom), dissemin. Varizellen • Leiomyosarkom • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)* • Nephropathie • Persistierendes Fieber >1 Monat Dauer • Toxoplasmose im 1. Lebensmonat; Nokardiose
Stadium C: Schwere Symptome, AIDS	• Mehr als eine schwere kulturell nachgewiesene Infektion mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren • HIV-Enzephalopathie • Wasting-Syndrom, Kachexie • Pneumocystis jiroveci (vormals „carinii“)-Pneumonie (PCP) • Zerebrale Toxoplasmose bei Kindern im Alter >1 Monat • Kryptosporidiose mit Durchfällen >1 Monat Dauer • Isosporidiasis mit Durchfällen >1 Monat Dauer • Verschiedene Lymphome inkl. ZNS-Lymphome, Kaposi-Sarkom • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • HSV-bedingte mukokutane Ulzera (Dauer >1 Monat) oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis durch HSV bei Kindern im Alter >1 Monat • Lymphoide interstitielle Pneumonie durch EBV • CMV: u.a. Retinitis, Ösophagitis, Kolitis bei Kindern im Alter >1 Monat • Candidiasis des Ösophagus, des Tracheobronchialsystems • Extrapulmonale Kryptokokkose • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Tuberkulose, atypische Mykobakteriosen

* LIP wird als B klassifiziert, gilt aber weiterhin bei Meldung als AIDS-definierende Erkrankung.

Therapievoraussetzungen und praktisches Vorgehen

Die HIV-Infektion im Kindesalter ist sehr selten. Es wird empfohlen, mit einem erfahrenen Zentrum zu kooperieren. Wichtigste Voraussetzung für den Therapieerfolg ist eine ausreichende Adhärenz, die Einhaltung gemeinsam definierter Therapieziele. Diese wird bei Kindern je nach Alter zum Teil nur zu 70 % erreicht (MacDonell 2013). Die GEPIC-Kohorte der PAAD zeigte einen Therapieerfolg (<50 Kopien/ml) bei 91 % der in Deutschland behandelten Kinder und Jugendlichen. Die Adhärenz pubertierender Jugendlicher wird als problematisch beschrieben. Auch in dieser Altersgruppe lag die Viruslast in der GEPIC-Kohorte bei 92 % unter 50 Kopien/ml. Dennoch sind hier individuellere Therapiekonzepte nötig. Die BREATHER-Studie der PENTA-Gruppe hat bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine auf 5 Einnahmen/Woche reduzierte Gabe (Pause an Wochenenden) einer Efavirenz-basierten ART mit einer Gabe an 7 Tagen/Woche verglichen: Für die verkürzte Gabe ergab sich kein erhöhtes Risiko (Butler 2015). Inwieweit diese Strategie auch außerhalb streng kontrollierter Studienbedingungen trägt, ist unklar.

Wegen der Stigmatisierung, der hohen Belastung der Familie mit der Diagnose HIV und letztlich zur Verbesserung der Therapieadhärenz ist eine intensive multidisziplinäre Team-Betreuung mit Personal aus Pflege, Psychologie und Sozialarbeit unverzichtbar, wird aber aufgrund fehlender personeller Ressourcen in Kliniken oft nicht umgesetzt.

Förderlich ist die Einrichtung einer Peer-Gruppe, falls möglich bzw. die Kontaktaufnahme mit anderen betroffenen Jugendlichen. Die ART ist möglichst optimal in den Tagesablauf von Kindern und Jugendlichen zu integrieren. Eine abendliche Einnahme vor dem Schlafengehen kann sinnvoll sein, um Spitzenspiegel und damit unerwünschte Arzneimittelwirkungen in die Schlafphase zu legen. Bei Medikamenten mit häufigen Schlafstörungen oder Alpträumen wie z.B. Efavirenz oder Dolutegravir kann die morgendliche Einnahme günstiger sein. Der morgendliche Tagesablauf ist bei schulpflichtigen Jugendlichen häufig geregelter als der Abend. Apps, Telefonalarme oder elektronische Tablettenboxen können hilfreich sein. Adhärenzfördernd sind nebenwirkungsarme ART-Regime, die einmal täglich gegeben werden können und den elterlichen Regimen gleichen. Die Einnahme von ART-Tabletten/schlecht schmeckenden Suspensionen (z.B. Lopinavir/r) kann gerade bei Kleinkindern schwierig sein, ein Untermischen in etwas Milch, Sirup, Saft oder ähnliches kann helfen. Es gibt verschiedene Ressourcen mit praktischen Tipps, die bei Schwierigkeiten helfen können (https://www.e-lfh.org.uk/programmes/kidzmed/; https://www.rcpch.ac.uk/resources/pill-swallowing-podcasts).

Eine stationäre Aufnahme bei Therapiebeginn oder -wechsel kann erforderlich sein, um die Einnahme durch geschultes Pflegepersonal zu kontrollieren und Nebenwirkungen zu behandeln. Wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche ART ist die Kenntnis von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und das Verständnis der Pharmakologie im Kindesalter (Waalewijn 2019). Die Pharmakokinetik kann sich von Kind zu Kind erheblich unterscheiden (Kearns 2003). Wie bei Erwachsenen sind Interaktionen zu beachten (s. unten). Es kann sinnvoll sein, in größeren Abständen Plasmaspiegel zu bestimmen, um mangelnde Adhärenz, Einnahmefehler und Unterdosierungen zu erkennen. Es ist darauf zu achten, dass die Kinder nicht aus ihrer Dosis „herauswachsen“ und die Dosis regelmäßig angepasst wird (Menson 2006).

Therapiestrategie

Eine Eradikation ist auch bei Kindern und Jugendlichen derzeit noch nicht möglich. Bei einigen Kindern zeigt sich nach früher Therapie eine Seroreversion – HIV-spezifische Antikörper werden nach frühem Therapiebeginn nicht mehr gefunden. Mit

ultrasensitiven RNA-Assays oder cDNA-Assays lässt sich HIV letztlich aber meistens noch nachweisen – beim Absetzen der ART kommt es regelmäßig zu einem Anstieg der Viruslast (Butler 2015).
Zur Zeit wird als Primärtherapie eine Kombination mit einem sogenannten „Backbone" aus zwei NRTIs plus entweder einem NNRTI, PI oder INSTI empfohlen (Tabelle 3). Aufgrund der kleinen Fallzahlen sollten möglichst alle Kinder in klinischen Registern erfasst werden (z.B. GEPIC, http://kinder-aids.de). Vor Beginn der antiviralen Therapie sollte eine Resistenztestung durchgeführt werden.

Tabelle 3: Empfehlungen zur Erstlinien-ART der PAAD (Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS 2019; https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/048-011.html

Alter	Bevorzugte NRTIs	Bevorzugte 3. Substanz	Alternative NRTIs	Alternative 3. Substanz
<4 Wochen	AZT+3TC	NVP, LPV/r[1], RAL*	–	–
≥4 Wo bis <1 J	ABC[2]+3/FTC	NVP, LPV/r, RAL*	AZT+3/FTC	–
≥1 – <3 Jahre	ABC[2]+3/FTC	NVP, LPV/r, RAL*	AZT+3/FTC	–
≥3 – <6 Jahre	ABC[2]+3/FTC	ATV/r, DRV/r, RAL*	AZT+3/FTC TDF+3TC	EFV, LPV/r, NVP
≥6 – <12 Jahre	ABC[1]+3/FTC	ATV/r, DRV/r, DTG	AZT+3/FTC TDF+FTC	EFV, LPV/r, NVP, RAL
≥12 Jahre	ABC[1]+3/FTC, TAF[4]+FTC	ATV/r, DRV/r, DTG, EVG/c	TDF+FTC	EFV, RAL, RPV[3]

[1] Ab 42. SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebenstage (reife Neugeborene)
[2] wenn HLAB5701-Screening negativ
[3] nicht bei einer initialen HIV-RNA von über 100.000 Kopien/ml
[4] bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg
* bei Kindern >4 Wochen (>3 kg) wird in den EACS-Leitlinien Dolutegravir als INSTI bevorzugt.

Substanzklassen

Im Folgenden werden die derzeit verwendeten Substanzen im Hinblick auf Indikation, Einnahmemodus und Dosis vorgestellt. Für alle sind unerwünschten Wirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinalen Beschwerden oder Hautausschlag bekannt. Bei Kindern und Jugendlichen ist zusätzlich zu beachten, dass sowohl Infektion als auch Therapien das Wachstum und die Entwicklung beeinflussen können. In der Folge werden Toxizitäten nur aufgeführt, sofern sie im Kindes- und Jugendalter besonders relevante sind. Hypercholesterinämien werden bei einem Teil der Kinder beobachtet (Jacobson 2011). Bei einigen Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit langjähriger ART wurden Veränderungen der Koronargefäße in der MR-Angiographie gefunden (Mikhail 2011), die Langzeitfolgen sind nicht bekannt. Die Dosierung erfolgt vorwiegend nach Körpergewicht, teils nach Körperoberfläche und zunehmend nach Gewichtsbereichen (sog. „weight bands") www.who.int/hiv/paediatric/generictool/en. Die in angelsächsischen Ländern üblichen Dosierungsintervalle (QD = 1 x täglich, BID = 2 x täglich, TID = 3 x täglich) werden hier aus Platzgründen übernommen.

NRTIs

Die Kombination zweier NRTIs als Teil der ART („Backbone") ist inzwischen meist gut verträglich. Die bevorzugte Kombination initial ist ABC+3TC, ab dem Alter von 3 Monaten einmal täglich. Für TDF+FTC, TAF+FTC, TDF+3TC, AZT+3TC und ABC+3TC gibt es im Erwachsenenbereich fixe Dosiskombinationen, die bei älteren

Kindern auch angewendet werden können (s.u.). Substanzklassen-sparende Regime bzw. Regime aus zwei Substanzen (Dolutegravir/3TC oder Dolutegravir/Rilpivirin) sind inzwischen ab 12 Jahren zugelassen, klinische Studien laufen (SMILE, PENTA 17, „D3"-Studie, PENTA 21).

Lamivudin (3TC) gibt es als Tabletten und Suspension oder Generika. Dosierung bei Kindern (≥3 Monate) für die Suspension ist: 4 mg/kg BID oder 8 mg/kg QD (max. Dosis 300 mg pro Tag). Dosierung bei Kindern für Tabletten (150 mg) ist : (≥3 Jahre): (14–21 kg): ½ Tablette BID oder 1 Tablette QD; (>21–30 kg): ½ Tablette morgens + 1 Tablette nachmittags oder 1½ Tablette QD; (>30 kg): 1 Tablette BID oder 2 Tabletten QD; Dosierung für Erwachsene ist: (≥12 Jahre): 150 mg BID oder 300 mg QD. Angesichts der HBV-Aktivität kann es sinnvoll sein, 3TC bei chronischer Hepatitis B in die ART zu integrieren. Bei HIV-negativen Kindern mit chronischer Hepatitis B (insbesondere <7 Jahre) wird durch den frühen Einsatz von 3TC eine hohe HBe/HBs-Serokonversionsrate erreicht (Choe 2007). Zu HBV/HIV-koinfizierten Kindern liegen keine systematischen Daten vor. Es ist zu bedenken, dass eine langjährige 3TC-Therapie die Gefahr von HBV-Resistenzen birgt. Auch hier ist eine Kombinationstherapie empfohlen.

Abacavir (ABC) gibt es als Tabletten und Suspension. Dosierung bei Kindern: (≥3 Monate): 8 mg/kg BID oder 16 mg/kg QD (Maximaldosis: 600 mg pro Tag). Dosierung bei Kindern mit der Tablette zu 300 mg: (14–21 kg): ½ Tablette BID oder 1 Tablette QD; (>21–30 kg): ½ Tablette morgens + 1 Tablette nachmittags oder 1½ Tablette QD; (>30 kg): 1 Tablette BID oder 2 Tabletten QD; Dosierung Erwachsene: (≥12 Jahre): 300 mg BID oder 600 mg QD. Nachteil ist die Gefahr einer Hypersensitivitätsreaktion (HSR), die mit HLA-B57 assoziiert ist. Bei Positivität ist Abacavir kontraindiziert. Da die HSR auch bei B57-Negativität nicht vollständig ausgeschlossen ist, sollten Eltern über die HSR aufgeklärt werden. Bei HSR-Verdacht muss Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, eine Reexposition kann tödlich sein (Einzelbeobachtungen bei Erwachsenen).

Emtricitabin (FTC) gibt es als Kapseln und Suspension. Dosierung für Suspension bei Kindern: (≥4 Monate): 6 mg/kg QD (Maximaldosis 240 mg QD); Dosierung für Kapseln bei Kindern: (≥33 kg): 200 mg QD; Dosis bei Erwachsenen: Kapsel (≥33 kg): 200 mg QD; Suspension: 240 mg QD. FTC ist ebenso gegen HBV wirksam.

Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) gibt es als Tabletten (123/163/204/245 mg TDF) und als Granulat mit 33 mg/g TDF (1 Messlöffel = 1 g). Es ist für Kinder >2 Jahre zugelassen. Alle folgende Dosierungen basieren auf TDF. Dosierungen für Granulat ist: (≥2 Jahre) 6,5 mg/kg QD. Dosierung für Tabletten bei Kindern ist: (≥2 Jahre) (17–22 kg): 123 mg QD; (22–28 kg): 163 mg QD; (28–35 kg): 204 mg QD; (≥35 kg): 245 mg QD; Dosis bei Erwachsenen ist: (≥35 kg) 245 mg QD. Eine Einnahme zu den Mahlzeiten ist erforderlich. Tenofovir kann bei Kindern signifikante Effekte auf Nieren- und Knochenstoffwechsel haben (Gafni 2006, Purdy 2008). Es ist auch gegen HBV wirksam und bei koinfizierten Kindern einsetzbar.

Tenofovir-Alafenamid (TAF) gibt es als 25 mg (ohne Booster) und als 10 mg-Tabletten (in Kombination mit Cobicistat oder Ritonavir). Es ist für Kinder ab 12 Jahre zugelassen. TAF findet sich in Koformulierungen mit FTC und jeweils Elvitegravir/c, Bictegravir, Rilpivirin oder Darunavir/c. Eine Einnahme zum Essen ist erforderlich. TAF scheint insgesamt eine bessere Verträglichkeit als TDF zu haben und sollte daher wenn möglich und zugelassen dem TDF vorgezogen werden. Eine etwas höhere virologische Potenz wird diskutiert.

Zidovudin (AZT) gibt es als Kapseln, Suspension, Tabletten und Ampullen. Dosierung (Cave: Transmissionsprophylaxe: andere Dosierungen!): Dosierung für Suspension bei Kindern ist: (4–9 kg): 12 mg/kg BID; (9–30 kg): 9 mg/kg BID; (≥30 kg): 300 mg

BID; Dosierung für Kapseln bei Kindern ist: (8–13 kg): 100 mg BID; (14–21 kg): 100 mg morgens + 200 mg nachmittags/abends (22–30 kg): 200 mg BID; (≥30 kg): 300 mg BID; Erwachsene: 300 mg BID; die intravenöse Dosierung von 120 mg/m² QD kann für sehr kranke Kinder mit Darmversagen in Frage kommen.

NNRTIs

Innerhalb weniger Wochen kann es ggf. zur Kreuzresistenz in der Substanzklasse kommen, wobei neuere Substanzen eine höhere Resistenzbarriere aufweisen. Die Saftformen der NNRTIs werden von Kindern geschmacklich gegenüber den PI-Säften meist bevorzugt. Bei Kindern <3 Jahren ist Nevirapin, bei ≥3 Jahren Efavirenz der bevorzugte NNRTI. NNRTIs sind bei Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

Efavirenz (EFV) ist ab dem 3. Lebensjahr zugelassen. Verfügbar sind Kapseln, Suspension und Streusel (engl. Sprinkles). Unter der Standarddosierung sind die Spiegel sehr variabel und die Kinder teilweise unterdosiert. Dosierung ist QD: ≥3–5 Jahre: (13–15 kg): 360 mg; (15–20 kg): 390 mg; (20–25 kg): 450 mg; (25–32 kg): 510 mg; ≥5 Jahre: (13–15 kg): 270 mg; (15-20 kg): 300 mg; (20-25 kg): 360 mg; (25–32.5 kg): 450 mg; (32.5–40 kg); 510 mg; (≥40 kg): 720 mg.

Dosierung für Kapseln: ≥3 Jahre (13–15 kg): 200 mg; (15–20 kg): 250 mg; (20–25 kg): 300 mg; (25–32.5 kg): 350 mg; (32.5–40 kg): 400 mg; (≥40 kg): 600 mg; Erwachsene: (≥40 kg): 600 mg (Suspension: 720 mg). Es sollte abends nüchtern eingenommen werden. Fettreiche Mahlzeiten sollten vermieden werden, zum Teil wurden Erhöhungen der Serumlipide beobachtet. Die Suspension muss um 20 % höher dosiert werden als die Kapseln.

Nevirapin (NVP) gibt es als „immediate" und „extended release" Tabletten (IR, XR) und Lösung. Die Dosierung für die IR-Formulierung *nach Körpergewicht* ist: 4 mg/kg QD für 14 Tage (max. 200 mg/Tag), dann (<8 Jahre) 7 mg/kg BID oder (≥8 Jahre) 4 mg/kg BID (max. 400 mg/Tag), wenn kein Exanthem oder Leberfunktionsstörung vorliegen; Dosierung für die XR-Formulierung ≥3 Jahre ist: 0,58–0,83 m² Körperoberfläche: 200 mg QD; 0,84–1,16 m²: 300 mg QD; ≥1,17m²: 400 mg QD. Alle PatientInnen müssen mit der IR-Formulierung über 14 Tage beginnen;

Etravirin (ETV) ist ab ≥2 Jahren zugelassen und als Tabletten (25 mg, 100 mg und 200 mg) verfügbar. Dosierung ≥10–<20 kg: 100 mg BID; ≥20–<25 kg: 125 mg BID; ≥25–<30 kg: 150 mg BID; ≥30 kg: 200 mg BID (wie Erwachsene).

Rilpivirin (RPV) ist bei Jugendlichen >12 Jahren als Einzelsubstanz und in Kombinationen zugelassen und als 25 mg-Tablette verfügbar. Die Dosierung ist 25 mg QD.

Doravirin (DOR) ist bei Jugendlichen >12 Jahren und ≥35 kg als Einzelsubstanz und Teil von Kombinationstherapien in einer Dosierung von 100 mg QD zugelassen.

Proteaseinhibitoren

Vorteil gegenüber den NNRTIs ist, dass bei geboosterten PIs weniger schnell Resistenzen entstehen. PIs werden mit Ritonavir (/r) oder Cobicistat (/c) geboostert, damit ausreichende Plasmaspiegel erreicht werden. Lopinavir und Atazanavir sind die einzigen PIs, die unter 2 Jahren zugelassen sind. QD-Gaben sind bei Atazanavir ab dem 6. und bei Darunavir ab dem 3. Lebensjahr möglich. Eine Studie bei Kindern und Jugendlichen zeigte bei Lopinavir/r eine Unterlegenheit von QD vs BID.

Lopinavir/r (LPV/r) gibt es als Tabletten mit 200 mg Lopinavir/50 mg Ritonavir Tabletten und 100 mg/25 mg und als Suspension. Die Suspension schmeckt übel, muss gekühlt werden, enthält 42 % Alkohol (153 mg/ml) sowie Propylenglykol und

ist daher kontraindiziert für Frühgeborene und Neugeborene. Lopinavir/r ist ab dem Alter von 2 Wochen zugelassen (Simon 2011). Die Suspension wird mit den Mahlzeiten eingenommen, bei den Tabletten ist dies nicht notwendig. Die Komedikation mit Efavirenz oder Nevirapin erfordert eine um ca. 30 % höhere Dosierung von Lopinavir/r. Lopinavir/r ist sehr effektiv sowohl bei therapienaiven als auch bei intensiv vorbehandelten Kindern und bei Säuglingen unter 6 Monaten (Saez-Llorens 2003, Fraaij 2004, Resino 2005, Chadwick 2011). Die Dosierung für die Suspension ist: (≥14 Tage bis 6 Monate) 300/75 mg/m² BID oder 16/4 mg/kg Körpergewicht; (≥6 Monate bis 18 Jahre) 230/57,5 mg/m² BID oder (<15 kg) 12/3 mg/kg BID; (≥15–40 kg) 10/2,5 mg/kg BID (max. 400/100 mg BID). Die Dosierung für Tabletten ist: (15–25 kg oder 0,5–0,9 m²): 200/50 mg BID; (25–35 kg oder 0,9–1,4 m²): 300/75 mg BID; (>35 kg oder ≥1,4 m²): 400/100 mg BID; bei Neugeborenen und Säuglingen ≤6 Wochen ist wahrscheinlich sogar noch höher als 2 x 300 mg/m² zu dosieren (Chadwick 2011). Eine QD-Gabe war bei Kindern und Jugendlichen der BID-Gabe unterlegen (KONCERT-Studie, PENTA 18).

Fosamprenavir (FPV) ist ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von 25 kg in Kombination mit Ritonavir zugelassen und als Suspension (50 mg/ml) und Tabletten zu 700 mg verfügbar. Die kombinierte Gabe erfolgt zu den Mahlzeiten. Dosierung für Suspension bei Kindern ist: (≥6 Jahre) (25–32 kg): 18 mg/kg BID+RTV 3 mg/kg BID; (33–38 kg): 18 mg/kg BID+RTV 100 mg BID; (≥39 kg) 700 mg BID+RTV 100 mg BID; die Dosierung für Tabletten ist: (≥39 kg) 700 mg BID+RTV 100 mg BID; (≥18 Jahre oder ≥39 kg): 700 mg BID+RTV 100 mg BID.

Atazanavir (ATV) gibt es als 100, 150, 200 und 300 mg Kapseln und als Pulver. Es wird die einmal tägliche mit Mahlzeiten empfohlen. ATV ist ab dem 3. Lebensmonat und einem Körpergewicht von 5 kg in Kombination mit Ritonavir zugelassen. Dosierung Pulver: (5–<15 kg) 200 mg und 80 mg Ritonavir; (15–<35 kg) 250 mg und 80 mg Ritonavir, (>35 kg) 300 mg und 100 mg Ritonavir. Dosierung Kapseln: (≥15–<20 kg) 150 mg und 100 mg Ritonavir QD; (≥20–<40 kg) 200 mg und 100 mg Ritonavir QD; (≥40 kg) 300 mg und 100 mg Ritonavir QD. Die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren ist kontraindiziert. Die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe ist attraktiv. Seit Ende 2015 ist Atazanavir unter bestimmten Bedingungen (z.B. >6 Monate Viruslast unter Nachweisgrenze) auch ohne Booster bei Erwachsenen einsetzbar.

Darunavir (DRV) gibt es als 75, 150, 400, 600, 800 mg Tabletten und als Suspension (100 mg/ml). Es wird die Einnahme zum Essen empfohlen. Darunavir ist zugelassen ab >3 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 15 kg in Kombination mit Ritonavir oder Cobicistat (ab 12 Jahren). Die Dosierung für therapienaive oder therapieerfahrene Kinder ist QD: (≥15–30 kg) 600 mg+Ritonavir 100 mg; (≥30–<40 kg): 675 mg+Ritonavir 100 mg; (≥40 kg): 800 mg+Ritonavir 100 mg oder Cobicistat 150 mg. Die Dosierung für therapieerfahrene Kinder mit Darunavir-Resistenzen ist BID: (≥15–30 kg) 380 mg BID+Ritonavir 50 mg BID; (≥30–<40 kg): 460 mg BID+Ritonavir 60 mg BID, (≥40 kg): 600 mg BID+Ritonavir 100 mg BID oder QD ist: (≥15–30 kg) 600 mg BID+Ritonavir 100 mg BID; (≥30–<40 kg): 675 mg BID+Ritonavir 100 mg BID, (≥40 kg): 800 mg BID+Ritonavir 100 mg BID oder Cobicistat 150 mg BID.

Integrase-Inhibitoren

Für einige INSTIs sind gegenüber vielen anderen antiretroviralen Medikamenten häufigere ZNS-Nebenwirkungen beschrieben worden. Darüber hinaus gab es Fallberichte über Myokarditiden. In einer Metaanalyse fand sich ein erhöhtes Risiko für Schlaflosigkeit mit Dolutegravir (Hill 2018). Kardiovaskuläre Risiken oder erhöhte Rate an Suizidalität fanden sich nicht.

Raltegravir (RAL) gibt es als Granulat, sowie als 25 mg, 100 mg, 400 mg und 600 mg Tabletten. Es ist ab Geburt zugelassen. Dosierung für Granulat in der 1. Lebenswoche (ab Geburt): (2–<3 kg) 4 mg QD; (3–<4 kg) 5 mg QD; (4–<5 kg): 7 mg QD. Dosierung in der ab 1. bis 4. Lebenswoche: (2–<3 kg) 8 mg BID; (3–<4 kg) 10 mg BID; (4–<5 kg): 15 mg BID. Dosierung ab 5. Lebenswoche: (3–<4 kg) 25 mg BID; (4–<6 kg) 30 mg BID; (6–<8 kg) 40 mg BID; (8–<11 kg) 60 mg BID; (11–<14 kg) 80 mg BID; (14–<20 kg) 100 mg BID; Dosierung für Kautabletten bei Kindern: (11–<14 kg): 75 mg BID; (14–<20 kg) 100 mg BID; (20–<28 kg): 150 mg BID; (28–<40 kg): 200 mg BID; (≥40 kg): 300 mg BID; Dosierung für Filmtabletten bei Kindern: (≥6 Jahre und >25 kg oder ≥12 Jahre) 400 mg BID. Die QD-Gabe der 600 mg Tablette ist ab 40 kg zugelassen.

Dolutegravir (DTG) gibt es als 5, 10, 25 und 50 mg Tabletten. Es ist ab 4 Wochen und einem Gewicht von ≥3 kg zugelassen. Die Dosierung ist: (3–<6kg): 5 mg QD, (6–<10kg, unter 6 Monaten): 10 mg QD, (6–<10kg, ≥6 Monaten): 15 mg QD, (10–<14kg): 20 mg QD, (14–<20kg): 25 mg oder 40 mg Filmtablette QD, (≥20kg): 50 mg QD. Bei INSTI-Resistenzen wird ab 40 kg Körpergewicht eine Dosierung von 50 mg BID diskutiert. In der ODYSSEY-Studie (Penta 20) waren DTG-haltige Regimes den Standardregimen in Bezug auf Viruslastsuppression überlegen (Turkova 2021). Eine unerwünschte Wirkung kann eine Gewichtszunahme der Kinder darstellen, Eltern sollten entsprechend aufgeklärt werden.

Elvitegravir (EVG) ist in Deutschland nur als Fixkombination erhältlich. EVG/c/TAF/FTC ist zugelassen ab 2 Jahren und ≥14 kg für eine einmal tägliche Gabe und in den Dosierungen 150mg/150mg/200mg/10mg und 90mg/90mg/120mg/6mg erhältlich. Letztere sollte bei Kindern zwischen 14 und 25 kg verwendet werden. EVG/c/TDF/FTC ist ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥35kg zugelassen, und zwar ebenfalls für eine einmal tägliche Gabe.

Bictegravir (BIC) ist in Deutschland nur in einer Fixkombination für Erwachsene zugelassen. Das Kombinationspräparat wurde bei Kindern >6 Jahre und ≥25 kg und bei Jugendlichen >12 Jahren und ≥35 kg in Studien getestet. Bictegravir/FTC/TAF ist inzwischen in den US-Leitlinien bevorzugte Erstlinientherapie ab 12 Jahre und >35 kg.

Fusions- und Entry- Inhibitoren

Enfuvirtide (ENF) ist ab 6 Jahren zugelassen und wird subkutan verabreicht. Die Dosierung für Kinder ist: (6 –16 Jahre): 2 mg/kg BID (Maximaldosis 90 mg BID); (11,0–15,5 kg): 27 mg BID; (15,6–20,0 kg): 36 mg BID; (20,1–24,5 kg): 45 mg BID; (24,6–29,0 kg): 54 mg BID; (29,1–33,5 kg): 63 mg BID; (33,6–38,0): 72 mg BID; (38,1–42,5 kg): 81 mg BID, (≥42,6 kg): 90 mg BID; Dosierung für Erwachsene ist: (≥16 Jahre): 90 mg BID. Kontrollierte Studien im Kindesalter fehlen.

Maraviroc (MRV) ist als Tabletten zu 25, 75, 150 und 300 mg und als Lösung (20 mg/ml) erhältlich und ab 2 Jahren und >10 kg zugelassen. Die Dosierung für Kinder ist: (10–<20 kg) 50 mg BID; (20–<30 kg) 75 mg BID; (30–<40 kg), 100 mg BID mit starken CYP3A4 Inhibitoren und 300 mg ohne starke CYP3A4-Inhibitoren; (>40 kg) 150 mg BID mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, PIs) und 300 mg ohne starke CYP3A4-Inhibitoren. Ein Tropismus-Test zur Klärung der Wirksamkeit ist vor Therapiebeginn durchzuführen.

Kombinationstabletten (Fixed Dose Combinations, FDC)

Mittlerweile gibt es zahlreiche Fixkombinationen, teilweise auch komplette ART-Regime. Die Zulassung für Kinder ist meist begrenzt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Fixe Dosiskombinationen bzw. Single Tablet-Regime (STR) und ihre Zulassung

FDC, STR	Alter und Körpergewicht (in kg)
AZT+3TC (Combivir®, Generika)	>14 kg (Dosierung: 14–21 kg ½ – 0 – ½, 21–30 kg ½ – 0 – 1, >30 kg 1 – 0 -1)
ABC+3TC (Kivexa®, Generika)	≥ 25 kg
TAF+FTC (Descovy®)	Ab 12 Jahren mit ≥35 kg (TAF-Dosis abhängig von Begleitmedikation)
TDF+FTC (Truvada®, Generika)	Ab 12 Jahren mit ≥35 kg
AZT+3TC+ABC (Trizivir®)	Erst ab 18 Jahren
Rilpivirin+TDF+FTC (Eviplera®)	Erst ab 18 Jahren
Elvitegravir/c+TDF+FTC (STRIBILD®)	Ab 12 Jahren und >35 kg
Elvitegravir/c+TAF+FTC (Genvoya®)	Ab 2 Jahren und >14 kg
Dolutegravir+ABC+3TC (Triumeq®)	>40 kg
Dolutegravir+3TC (Dovato®)	Ab 12 Jahren und >40 kg
Bictegravir+TAF+FTC (Biktarvy®)	Erst ab 18 Jahren
Darunavir/c+TAF+FTC (Symtuza®)	Ab 12 Jahren und >40 kg
Efavirenz+TDF+FTC (früher Atripla®, Generika)	Erst ab 18 Jahren
Rilpivirin+TAF+FTC (Odefsey®)	Erst ab 18 Jahren
Doravirin+TDF+3TC (Delstrigo®)	Ab 12 Jahren und ≥35 kg

Eine große Zahl an Medikamenteninteraktionen kann die Therapien und deren Betreuung erschweren (siehe auch das Kapitel *Interaktionen;* https://www.hiv-druginteractions.org/checker). Ein besonderes Problem ist die Behandlung von Begleitinfektionen (TBC, CMV etc.). Es wird empfohlen, Rücksprache mit einem Zentrum zu nehmen, das Erfahrungen mit der ART im Kindesalter hat.

Therapieeffektivität, -versagen und -umstellung

Die Effektivität der ART wird auch bei Kindern am virologischen und immunologischen Ansprechen und zusätzlich an Wachstum und Entwicklung gemessen: Eine Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit kann etwa zwei Jahre nach ART-Beginn erwartet werden (Nachman 2005a). Die Daten in Bezug auf den neuropsychologischen Status sind widersprüchlich. Infizierte Kinder schneiden trotz ART zum Teil in neuropsychologischen Tests schlechter ab und haben ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen (Laughton 2013). In einer kleinen deutschen Studie konnte gezeigt werden, dass ein früher, suffizienter Therapiebeginn eine normale kognitive Entwicklung ermöglichen kann: der Intelligenzquotient korrelierte in dieser Studie invers mit den Viruslasten in den ersten Lebensjahren (Weber 2017). Viele Kinder können mit der ersten Kombination über viele Jahre ohne Komplikationen behandelt werden und es gelingt mit dem ersten Regimen die Viruslast über mehr als 5 Jahre unter der Nachweisgrenze zu halten. Eine Therapieumstellung kann trotz Viruslastsuppression sinnvoll sein, um die Tablettenzahl zu reduzieren und die Einnahme zu vereinfachen und um tatsächliche oder mögliche langfristige Nebenwirkungen zu reduzieren. Therapieversagen ist fast immer Folge unzureichender Adhärenz. Sie kann mit systematischer Befragung, Kontrolle der verschriebenen Medikamente, Plasmaspiegelbestimmungen und Resistenztests abgeschätzt werden.

Folgende Punkte sprechen für ein virologisches Therapieversagen: Ein wiederholt gemessener Wiederanstieg der Plasma HIV-RNA oder Nichterreichen der Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml nach 6 Monaten. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann das Erreichen der kompletten viralen Suppression <50 Kopien/ml auch länger dauern. Trotz einer unter ART nachweisbaren Virusreplikation befindet sich der überwiegende Teil der Kinder meist in einem immunologisch und klinisch stabilen Zustand. Die Gefahr, dass sich bei Virusreplikation weitere Resistenzen bilden, muss beachtet werden. In der PENPACT 1-Studie (s. o.) wurde bei 263 Kindern untersucht, ob es einen Unterschied macht, ob bereits über 1.000 oder erst über 30.000 Kopien/ml umgestellt wird (PENPACT-Studie 2011). Interessanterweise ergab sich über eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Viruslastreduktion und kein erhöhtes Risiko für PI- oder NNRTI-Resistenzen, wenn die Therapie bei höherer Viruslast umgestellt wurde. Immunologische Kriterien des Therapieversagens sind über das physiologische Maß hinaus abnehmende CD4-Zellen. Als Richtwert gilt eine Abnahme von mindestens 30 % des Absolutwertes in weniger als sechs Monaten. Bei Kindern mit relativen CD4-Zellwerten von weniger als 15 % kann auch eine Abnahme von über 5 % als Therapieversagen gelten.
Als klinisches Therapieversagen gelten Toxizität der Medikamente, eine klinische Progression, eine auffällige Häufung banaler Infekte ohne Änderung des CDC-Stadiums, eine beginnende Enzephalopathie oder eine Gedeihstörung.
Vor jedem Beginn und jeder Umstellung sollte ein Resistenztest durchgeführt werden. Meist enthält das erste Regime zwei NRTIs (z.B. ABC+3TC). Es ist dann sinnvoll, neue NRTIs (z.B. AZT+TDF) entsprechend einer Resistenztestung zu wählen und eine neue Substanzklasse einzuführen, sofern dies möglich ist. Integraseinhibitoren bieten hier neue Möglichkeiten. Es gibt bisher nur sehr wenige prospektive Daten zum Wert einer Resistenztest-gesteuerten Therapie bei Kindern und Jugendlichen. So kann es z.B. bei Vorliegen einer M184V-Mutation (3TC-/FTC-Resistenz) und Fehlen von Alternativen vertretbar sein, im Rahmen der Therapieoptimierung eine ART unter Einschluss von 3TC/FTC beizubehalten.

Supportive Therapie und Prophylaxen

Bei rechtzeitiger Diagnose und Behandlung der perinatalen HIV-Infektion sind gewöhnliche Infektionen nicht häufiger als bei immungesunden Kindern. Die STIKO hat zur Impfung HIV-infizierter Kinder Stellung genommen (www.rki.de). Klinisch stabile Kinder unter erfolgreicher ART und gutem Immunstatus können Lebendimpfungen erhalten (Ehl 2018). Eine Immunglobulin-Substitution ist meist nicht notwendig (Nachman 2005b). Eine antibiotische Prophylaxe (z.B. PCP-Prophylaxe) richtet sich nach dem Immunstatus. Wenn die ART noch nicht greift und die Immunrekonstitution noch nicht ausreicht, kommt es insbesondere bei Säuglingen auch heute noch zu AIDS (siehe *AIDS*-Kapitel, Darstellung aller OIs bei Kindern unter www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm).

Zusammenfassung

Klinische Auswirkungen und Management bei Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen. Insbesondere Säuglinge sind extrem gefährdet und müssen zügig diagnostiziert und behandelt werden. Ziel ist es, die ART bei maximaler Effektivität unter Vermeidung langfristiger Nebenwirkungen bei den heranwachsenden Kindern und Jugendlichen individuell zu steuern. Langfristige Erfolge werden erzielt durch

- Intersektorale und interdisziplinäre Zusammenarbeit (Kinderärztin oder -arzt in der Praxis und am Zentrum, Gynäkologin oder Gynäkologe in der Praxis und an der Klinik, Psychosoziales Team, Virologie, Infektiologie, Pharmakologie)
- Standardisiertes, evidenzbasiertes Vorgehen entlang der nationalen Leitlinien und Teilnahme an multizentrischen Studien (z.B. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; Pediatric European Network Trial in AIDS PENTA)
- Entwicklung neuer Substanzklassen (z.B. monoklonale Antikörper, Kapsid-Inhibitoren) und Strategien (z.B. Induktions- und Dauertherapie)
- Entwicklung kinderfreundlicher Applikationsformen (z.B. Granulat oder geschmacksneutrale Säfte für Kleinkinder)

Das klinische Bild der HIV-Infektion hat sich in den westlichen Ländern von einer meist tödlichen zu einer chronischen Infektion gewandelt, die es der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen erlaubt, ein weitgehend normales Leben zu führen.

Literatur

ArrowTrialTeam, Kekitiinwa A, Cook A, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. Lancet 2013, 381:1391-403.

Bamford A, Turkova A, Lyall H, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. HIV Medicine 2015.

Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. J Pediatrics 2012;160:60-6 e1.

Butler K, Inshaw J, Ford D et al. BREATHER (PENTA 16) short-cycle therapy (SCT) (5 days on/2 days off) in young people with chronic human immunodeficiency virus infection: an open, randomised, parallel-group Phase II/III trial. Health Technol Assess 2016, 20:1-108.

Butler KM, Gavin P, Coughlan S et al. Rapid viral rebound after 4 years of suppressive therapy in a seronegative HIV-1 infected infant treated from birth. Pediatr Infect Dis J 2015, 34:e48-51

Chadwick EG, Yogev R, Alvero CG, et al. Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy. AIDS 2011, 25:643-9.

Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. J Ped Gastroenterol Nutri 2007, 44:92-8.

Dunn D, Group HIVPPMCS. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 2003, 362:1605-11.

Ehl S, Bogdan C, Niehues T, et al. Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen.(II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018, 61:1034-1051.

Fillekes Q, Natukunda E, Balungi J, et al. Pediatric underdosing of efavirenz: a pharmacokinetic study in Uganda. Journal of acquired immune deficiency syndromes 2011;58:392-8.

Fletcher CV. Antiretroviral drug-drug interaction considerations for HIV-infected children. Ped Inf Dis J 2009; 28:429-30.

Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, et al. Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. Antiviral Ther 2004, 9:297-9.

Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. Pediatrics 2006;118:e711-8.

INSIGHT START Study Group, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. NEJM 2015, 373:795-807.

Johnson SR, Marion AA, Vrchoticky T, et al. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. J Ped 2006;148:386-8.

Judd A, EuroCoord HIVCCsgi. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. AIDS 2011, 25:2279-87.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003, 349:1157-67.

Kinabo GD, Sprengers M, Msuya LJ, et al. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children in Tanzania on HAART. Ped Inf Dis J 2013;32:39-44.

Laughton B, Cornell M, Boivin M, Van Rie A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. J IAS 2013;16:18603.

Lipshultz SE, Williams PL, Wilkinson JD, et al. Cardiac status of children infected with HIV who are receiving long-term combination antiretroviral therapy: results from the Adolescent Master Protocol of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. JAMA pediatrics 2013;167:520-7.

MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, et al. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. AIDS Behavior 2013, 17:86-93.

Menson EN, Walker AS, Sharland M, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. BMJ 2006;332:1183-7.

Mikhail IJ, Purdy JB, Dimock DS, et al. High rate of coronary artery abnormalities in adolescents and young adults infected with human immunodeficiency virus early in life. Ped Inf Dis J 2011;30:710-2.

Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Ped Inf Dis J 2005;24:352-7.

Nachman S, Gona P, Dankner W, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. Pediatrics 2005;115:e488-94.

Patni N, Diaz EG, Cabral MD, et al. Worsening hypertriglyceridemia with oral contraceptive pills in an adolescent with HIV-associated lipodystrophy: a case report and review of the literature. JPEM 2014, 27:1247-51.

PenpactStudyTeam, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Infect Dis 2011;11:273-83.

Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. AIDS 2015, 29:2447-57.

Piloya T, Bakeera-Kitaka S, Kekitiinwa A, et al. Lipodystrophy among HIV-infected children and adolescents on highly active antiretroviral therapy in Uganda: a cross sectional study. J IAS 2012;15:17427.

Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. J Ped 2008;152:582-4.

Puthanakit T, Saphonn V,Vonthanak S, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet Infect Dis 2012, 12: 933-41.

Read JS; American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. Pediatrics 2003, 112:1196-205.

Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children. AIDS Res Hum Retrovir 2005;21:398-406.

Rossi P, et al. Early diagnosis of HIV infection in infants – Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. JAIDS 1992; 5:1168-78.

Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. Ped Inf Dis J 2003, 22:216-24.

Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. Int J Epidemiol 2017, 46:453-465.

Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. JAMA 2011;306:70-8.

Taweesith W, Puthanakit T, Kowitdamrong E, et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. Ped Inf Dis J 2011;30:320-4.

Turkova A, White E, Mujuru HA, et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. NEJM 2021; 385:2531-43

Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. NEJM 2008;359:2233-44.

von Hentig N, Koenigs C, Elanjikal S, et al. Need for therapeutic drug monitoring in HIV-1 infected children receiving efavirenz doses according to international guidelines. Eur J Med Res 2006;11:377-80.

Waalewijn H, Turkova A, Rakhmanina N, et al. Optimizing Pediatric Dosing Recommendations and Treatment Management of Antiretroviral Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Data in Children Living With HIV. Ther Drug Monit 2019, 41:431-443.

Weber V, Radeloff D, Reimers B, et al. Neurocognitive development in HIV-positive children is correlated with plasma viral loads in early childhood. Medicine (Baltimore) 2017, 96:e6867.

TEIL 6

Organe · Interdisziplinäre Medizin

21. Checkliste: HIV-Erstdiagnose

BERNHARD SCHAAF, MARTIN HOWER, MARKUS UNNEWEHR

Ein Ziel des Erstkontakts ist ein umfassender Eindruck über die gesundheitliche und soziale Situation des oder der Betroffenen, um zu beurteilen, ob und wie dringlich opportunistische Infektionen, Begleiterkrankungen und die HIV-Infektion selbst behandelt werden müssen. Weiterhin sind Information und Aufbau eines Vertrauensverhältnis Gesprächsinhalte. Ein sofortiger Therapiebeginn bei Erstvorstellung kann heutzutage erwogen werden.

Was der oder die Betroffene nachher wissen sollte

- die Pathogenese der HIV-Infektion
- den Unterschied zwischen HIV-Infektion und AIDS-Erkrankung
- die Bedeutung von CD4-Zellen und Viruslast
- Ansteckungsgefahr für andere Personen
- Wirkung, Wirksamkeit und Erfolg der HIV-Behandlung
- Notwendigkeit der regelmäßigen Tabletteneinnahme (oder Injektionen)
- Gute Prognose: Mit ART ist meist ein nahezu normales Leben möglich.
- Aspekte zu Partnerschaft, Familienplanung und Berufstätigkeit
- Gefahr zusätzlicher Geschlechtskrankheiten (STI) und Virushepatitiden. Beide können den Verlauf der HIV-Infektion verschlimmern.
- Über Symptome einer STI soll der oder die Betroffene frei sprechen können
- Man kann sich auch ein zweites Mal mit einem anderen, pathogeneren oder resistenten HIV-Stamm infizieren
- Gesunde Ernährung und körperliches Training können die Prognose verbessern
- Rauchen erhöht das Risiko für eine Vielzahl von Komplikationen enorm
- Informationsquellen, Selbsthilfegruppen (→ AIDS-Hilfe) und Einrichtungen zur Unterstützung HIV-Infizierter
- Weitere Untersuchungen aus welchen Gründen

Was der Arzt oder die Ärztin nachher wissen sollte

Infektion und Risiko

- Umstände der Erstdiagnose? Zusätzliche Diagnosen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose? Aktuelle Beschwerden?
- Wann, wo und warum wurde der HIV-Test durchgeführt? (Wann) gab es vorher einen negativen Test? Welche Risiken wurden seither eingegangen?
- Werden stimulierende Substanzen konsumiert? Gibt es Störungen der Sexualfunktionen? Eine Sexualanamnese ist wichtig, um STI besser festzustellen und über Prävention beraten zu können.
- Gibt es SexualpartnerInnen, die getestet und gegen STI behandelt werden sollten?
- Gab es Reisen oder Migration (regional unterschiedliche Prävalenz / Risiko von Infektionskrankheiten)
- Konsum legaler und illegaler Drogen (u. a. oral, inhalativ, intravenös)
- Rauchstatus und kumulatives Rauchen (Packungsjahre)
- Familienanamnese, u. a. Diabetes mellitus, Herzkrankheiten, Krebserkrankungen, Tuberkulose(-Kontakt) und andere Infektionen

Begleiterkrankungen

- Erkrankungen außer HIV
- Bisherige Infektionen wie STI, Virushepatitiden, Pneumonien, TBC, Zoster, Soor?
- Medikamente, einschl. Schmerz- und Schlafmittel, Spritzen, Inhalativa, Nahrungsergänzungsmittel, Ovulationshemmer
- Wurde eine PREP oder PEP (HIV-Prä-/Postexpositionsprophylaxe) angewendet?
- Allergien oder Unverträglichkeiten
- Früherkennungs-Untersuchungen, Impfstatus (Impfpass)

Soziales

- Wie ist der soziale Hintergrund? Gibt es eine Partnerschaft; gibt es eine Partnertestung? Gibt es Kinder bzw. besteht ein Kinderwunsch?
- Welchen Beruf wird oder wurde ausgeübt? Schichtdienst?
- Wie ist die Finanzsituation? Gibt es finanzielle, soziale Verpflichtungen? Kann die Zuzahlung bei Rezepten geleistet werden? Sind die Befreiungsgrenzen bekannt?
- Im Falle eines Migrationshintergrundes: Aufenthaltsstatus? Versicherungsstatus?
- Wie ist der religiöse Hintergrund? Gibt es dadurch Besonderheiten bei der Medikamenteneinnahme, sexuellen Orientierung oder Risikoverhalten?
- Wer weiß von der Infektion? Wer kann ggf. helfen? Mit wem kann über Sorgen gesprochen werden? Gibt es Infizierte im Freundeskreis? Besteht Interesse an Kontakt zur Sozialarbeit oder Selbsthilfegruppen?
- Wie ist der Umgang mit der Diagnose? Ist eine psychiatrische/psychotherapeutische Unterstützung nötig?
- Gibt es eine gesetzliche Betreuung?

Laboruntersuchungen

Sinnvolle Basisuntersuchungen bei allen HIV-PatientInnen

- Bestätigung der HIV-Infektion in zweiter Blutprobe
- Großes Blutbild (unbehandelt 30–40 % Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)
- Gesamt-Lymphozyten, CD4-Zellzahl absolut, relativ und CD4/CD8-Ratio (weniger schwankend)
- Plasma-HIV-RNA (Viruslast) und Resistenztest (Genotyp)
- HLA-B*5701-Test, falls mit Abacavir behandelt werden soll
- Tropismus-Testung, falls mit Maraviroc behandelt werden soll
- Elektrolyte, Kreatinin, kalkulierte Kreatinin-Clearance und Urinstatus, GOT (AST), GPT (ALT), γGT, AP, LDH, Lipase, Eiweiß und Eiweiß-Elektrophorese
- Nüchtern-Blutzucker und -Lipide (Ges.-Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride)
- Hepatitis-Serologie: A, B (wenn B positiv, dann auch D), C, (E). Impfungen berücksichtigen. Ggf. PCR im Falle akuter Infektionen.
- Lues-Serologie: TPHA-Test, ggf. VDRL, FTA abs IgM
- STI-Screening mit (gepoolten) Abstrichen (Gonorrhoe, Chlamydien, ggf. Mycoplasma genitalium)
- Toxoplasmose: IgG-Serologie. Falls negativ: Prävention (rohes Fleisch, Katzenkontakt meiden). Falls positiv und <200 CD4-Zellen/µl: Prophylaxe
- Varizellen-, Masern-, Röteln-IgG-Serologie (Immunität?)
- Tuberkulose: Interferon-Gamma-Test (IGRA, z. B. T.SPOT.TB® oder Quanti-FERON®-Tb-Gold Plus). Cave: Falsch-negatives Ergebnis bei schwerer Immundefizienz. Der Hauttest nach Mendel-Mantoux ist weniger sensitiv und spezifisch

Zusatzuntersuchungen im Verdachtsfall oder bei niedriger CD4-Zahl

- CMV: IgG-Serologie. Falls positiv und <100 CD4-Zellen/µl: Funduskopie, CMV-PCR als Aktivitätsmarker
- Kryptokokken: Antigen-Bestimmung, falls neurologische Symptome
- Folsäure, Vitamine B12 und D (sind häufig erniedrigt)
- Blutkulturen im Fall akuter Infekte
- Sputumdiagnostik auf Mykobakterien

Weitere Untersuchungen

- Körperliche Untersuchung (Allgemeinzustand, Lunge, Herz, Haut, Lymphknoten), Größe, Gewicht, BMI, orientierender Neurostatus, ggf. mit Vibrationsempfinden und kognitivem Test (z. B. MiniMental, DemTect, Uhrentest)
- Im Fall neurologischer Auffälligkeiten MRT des Gehirns mit der besonderen Frage nach zerebralen Infektionen oder Malignomen
- Röntgen-Thorax: Falls IGRA positiv. Im Falle eines Verdachts auf Erkrankungen der Thoraxorgane (bei RaucherInnen ggf. auch Low-Dose-CT)
- Sonografie des Abdomens, falls Erkrankungen vermutet werden. Dient auch als Ausgangsbefund von Leber, Milz, Niere und Lymphknoten
- EKG und Lungenfunktionstest (insbesondere bei RaucherInnen) im Falle vermuteter oder bestehender Erkrankungen. Ggf. ergänzt durch nt-pro-BNP und/oder Echokardiografie zur Herzbeurteilung; Berechnung des kardiovaskulären Risikoscores, QT-Zeit als Ausgangswert vor ART
- Bei Frauen: Zervikaler PAP-Abstrich auf CIN bei der HIV-Erstdiagnose, nach 6 Monaten, dann einmal jährlich, falls negativ
- Bei allen HIV-PatientInnen: Analer PAP-Abstrich. Proktologische Untersuchung (Condylomata acuminata, genitoanale Dys-/Neoplasien) empfehlen
- Ophthalmologische Funduskopie: Insbesondere bei <100 CD4-Zellen/µl und/oder Sehschwierigkeiten
- Osteoporose-Risiko mit Vitamin D und ggf. Knochendichtemessung abschätzen
- Impfpass sichten und Impfberatung

22. HIV und Lungen- und Herzerkrankungen

MARKUS UNNEWEHR, JAN BÖRGEL, BERNHARD SCHAAF

Lungenerkrankungen

Die Lunge ist eines der wesentlichen Manifestationsorgane von HIV. Das Erkrankungsspektrum umfasst HIV-typische Komplikationen wie Tuberkulose (TB), PCP, bakterielle Pneumonien, Lymphome und pulmonalen Hypertonus, aber auch akute Bronchitis, Asthma, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Bronchialkarzinome (BC) und Lungenfibrose (Tabelle 1). Mit zunehmendem Lebensalter nehmen vor allem COPD und BC zu (Staitieh 2014, Maitre 2018), PCP und TB sind dagegen hierzulande seltener geworden.

Tabelle 1: Pulmonale Komplikationen bei Menschen mit HIV-Infektion

Infektionen	Neoplasien	Andere
Pneumocystis jiroveci	Kaposi-Sarkom	COPD
	Non-Hodgkin-Lymphom	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP)
Bakterien	Hodgkin-Lymphom	Nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
S. pneumoniae	Bronchialkarzinom	Kryptogen organisierende Pneumonie (COP)
S. aureus		Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
H. influenzae		Bronchiale Hyperreagibilität
B. catarrhalis		
P. aeruginosa		**Komplikationen unter ART**
Rhodococcus equi		Dyspnoe + Husten als Hypersensitivitäts-
Nocardia asteroides		reaktion (ABC)
		Dyspnoe + Tachypnoe bei Laktatazidose
Mykobakterien		Pneumonie unter T-20
M. tuberculosis		Infiltrate, Lymphknoten und/oder Fieber
Atypische Mykobakterien		als Immunrekonstitutionssyndrom
Andere		
Cytomegalovirus		
Aspergillus spp.		
Cryptococcus neoformans		
Histoplasma capsulatum		
Toxoplasma gondii		

HIV scheint eine besondere Affinität zur Lunge zu haben. Die Pathogenese ist wohl multifaktoriell (Cribbs 2020): Latent persistierende Viren im bronchopulmonalen lymphatischen Gewebe reduzieren antimikrobielle Zytokine und führen zu einem inflammatorischen Dauerzustand (Neri 2018). Wahrscheinlich besteht auch eine Synergie aus Rauchen, pulmonaler Infiltration von zytotoxischen T-Zellen und HIV-infizierten Alveolarmakrophagen mit gesteigerter Proteasenaktivität. Zudem ist wohl die gesteigerte Seneszenz des Lungengewebes pathogenetisch relevant (Neri 2018).
Im Falle eines fortgeschrittenen Immundefekts müssen viele Differentialdiagnosen respiratorischer Beschwerden bedacht werden. Anamnese und klinische Hinweise sind oft wegweisend. Dieses Kapitel gibt einen Überblick; zur PCP, Mykobakteriosen, Aspergillose, CMV und pulmonalen Hypertonie finden sich weitere Kapitel.

Anamnese

Die wichtigste Frage: Wie ist der Immunstatus? Die CD4-Zellzahl ist ein guter Indikator des individuellen Risikos für opportunistische Infektionen (OI). Wichtiger als der Nadir ist die aktuelle CD4-Zellzahl. OI sind bei CD4-Zellen über 200/µl sehr unwahrscheinlich. Zu erwarten sind eher die akute Bronchitis und die bakterielle Pneumonie. Ausnahme ist die Tuberkulose: Wenngleich das Risiko mit der Schwere des Immundefekts steigt, haben mehr als 50 % der HIV-PatientInnen mit TB mehr als 200 CD4-Zellen/µl. Unter 200 CD4-Zellen/µl ist die PCP *die* typische Komplikation, allerdings sind auch hier bakterielle Pneumonien häufiger. Pulmonale Kaposi-Sarkome und *Toxoplasma gondii*-Infektionen sind Raritäten und werden meist unter 100 CD4-Zellen/µl diagnostiziert. Unter 50 CD4-Zellen/µl treten CMV-Infektionen (meist in Kombination mit PCP), invasive pulmonale Aspergillosen (meist hämatogene Streuung), atypische Mykobakteriosen und endemische Pilzinfektionen (*Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis*) auf.

Wie sind die Beschwerden? Bei PCP typischerweise Dyspnoe und unproduktiver, trockener Husten. Stark verfärbter Auswurf spricht eher für eine bakterielle Genese oder für Koinfektionen. Die bakterielle Pneumonie beginnt typischerweise akut, und die Erkrankten stellen sich nach 3–5 Tagen vor, während Personen mit PCP im Mittel schon 28 Tage symptomatisch sind, bevor ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wird (Cilloniz 2014).

Welche Vorerkrankungen bestehen? Wer einmal eine PCP hatte, hat ein höheres Risiko, erneut eine zu bekommen. Auch Menschen mit HIV und gleichzeitiger COPD haben „normale" Infektexazerbationen.

Werden Prophylaxe eingenommen? Eine regelmäßige Cotrimoxazol-Einnahme macht eine PCP unwahrscheinlich. Möglicherweise wird auch das Risiko bakterieller Pneumonien reduziert. Bei Pentamidin-Inhalation ist mit atypischen, oft apikal betonten Manifestationen einer PCP zu rechnen.

Wurde kürzlich mit einer ART begonnen? Pulmonale Symptome und Fieber sind im Rahmen eines IRIS möglich; auch PCP- oder TB-IRIS kommen vor. Eine Hypersensitivitätsreaktion (HSR) durch Abacavir ist wegen der vorherigen HLA-Testung inzwischen selten. Sie manifestiert sich häufig mit Dyspnoe (13 %), Husten (27 %) und Pharyngitis (13 %). Mitunter finden sich sogar pulmonale Infiltrate. T-20 scheint, zumindest bei Nikotinkonsum, das Risiko bakterieller Pneumonien zu erhöhen.

Besteht Nikotin-Konsum? Menschen mit HIV rauchen etwa doppelt so häufig wie HIV-negative Personen und sterben deutlich früher (Helleberg 2013, Park 2016). Rauchen begünstigt ein lokales Immundefizit in der Lunge. Sowohl die bakterielle Pneumonie und die PCP als auch Asthma, COPD und Lungenkarzinome sind bei HIV-infizierten RaucherInnen häufiger. Die Motivation zur Nikotinkarenz ist daher eine wichtige ärztliche Aufgabe. Durch Studien belegten Nutzen haben verbale (Kurz)-Interventionen, Motivationsgruppen, Nikotinersatz, Buproprion (Cave Interaktionen z. B. mit Ritonavir) und Vareniclin (Cave Psyche/Suizidalität). Praktische Hilfe findet sich im IV Provider Smoking Cessation Handbook (VA 2012).

Herkunft der Betroffenen? Histoplasmose und Kokzidioidomykose sind in einigen Teilen der USA verbreiteter als die PCP, in Europa dagegen Raritäten. In Südostasien sind Kryptokokken sehr häufig; bei afrikanischen MigrantInnen und Menschen aus der ehemaligen Sowjetunion spielt die (resistente) Tuberkulose eine größere Rolle.

Welcher HIV-Ansteckungsweg liegt vor? Menschen mit intravenösem Drogenkonsum haben häufiger eine bakterielle Pneumonie oder eine Tuberkulose. Pulmonale Kaposi-Sarkome finden sich fast ausschließlich bei MSM.

Wie sieht das Röntgen-Bild aus? Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Wie sieht das Röntgen-Bild aus?

Röntgen Thorax	Typische Differentialdiagnose
Unauffällig	PCP, Asthma, KS der großen Atemwege
Fokale Infiltrate	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, Lymphome, Pilze, BC
Multifokale Infiltrate	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, PCP, KS
Diffuse Infiltrate	PCP (zentral betont), CMV, KS, LIP, Herzinsuffizienz, Pilze
Miliares Bild	Mykobakteriose, Pilze
Pneumothorax	PCP
Kaverne	Mykobakteriose (CD4-Zellen >200), Bakterieller Abszess (Staphylokokken, Pseudomonas), BC
Zyste	PCP, Pilze
Pleuraerguss	Bakterielle Pneumonie, Mykobakteriose, KS, Lymphom, Herzinsuffizienz
Bihiläre Lymphadenopathie	Mykobakteriose, KS, Sarkoidose

KS = Kaposi-Sarkom, PCP = Pneumocystis-Pneumonie, LIP = Lymphoide interstitielle Pneumonie, BC = Bronchialkarzinom

Welche Diagnostik ist bei pulmonalen Infiltraten sinnvoll?

Die Diagnostik richtet sich nach dem HIV-Stadium und dem erwarteten Erregerspektrum. Bei CD4-Zellen über 200/µl sind eine nicht-invasive Basisdiagnostik und eine empirische Antibiotikatherapie gerechtfertigt. Bei stationär Behandelten werden vor Therapie zwei Blutkulturen (Bakteriämierate höher als bei Immunkompetenten) und eine mikroskopische und kulturelle Sputumuntersuchung (evtl. inklusive Mykobakterien) empfohlen.
Eine rasche, invasive Diagnostik per Bronchoskopie ist bei unter 200 CD4-Zellen/µl indiziert, darf jedoch die Therapie nicht verzögern. Die Sensitivität der BAL liegt bei bakteriellen Pneumonien ohne Vorbehandlung bei 60–70 %, bei PCP mit modernen PCR-Methoden bei 85-100 % (Unnewehr 2016). Ein Legionellen-Antigentest im Urin sollte bei allen stationär behandelten Personen oder bei Verdacht durchgeführt werden. Der Pneumokokken-Antigentest ist optional. Kryptokokken- und Histoplasma-Antigentests haben einen hohen positiv prädiktiven Wert; diese Erkrankungen sind aber in Deutschland selten. Diagnostisch wegweisend ist oft ein hochauflösendes Thorax-CT; so lässt sich z. B. eine PCP im CT deutlich besser als im konventionellen Röntgen darstellen. Offene oder transbronchiale Lungenbiopsien sind selten notwendig.

Pulmonale Komplikationen und Komorbidität

COPD, Bronchialkarzinom, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose und pulmonale Infektionen sind bei HIV-Infektion insgesamt häufiger (Cribbs 2020). Unter ART gewinnen nichtinfektiöse Komplikationen an Bedeutung. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Prävalenz von Komorbiditäten schon allein erhöht ist durch die intensivere Diagnostik bei HIV und das deutlich häufigere Rauchen.

Bakterielle Pneumonien: sind ebenfalls häufiger, führen durch Narbenbildung oft zu einer anhaltenden Einschränkung der Lungenfunktion und verschlechtern die Langzeitprognose. Die Häufigkeit steigt mit zunehmender Immunsuppression und dem Alter. Mehr als eine bakterielle Pneumonie im Jahr gilt als AIDS-definierend. Wichtig ist neben dem CRB-65 Score (confusion, respiratory rate, blood pressure,

>65 Lebensjahre) die CD4-Zellzahl. Unter 200 CD4-Zellen/µl verlaufen Pneumokokken-Pneumonien vermehrt multifokal und interstitiell. Auch vermeintlich leicht Erkrankte mit weniger als 100 CD4-Zellen/µl haben eine mehr als sechsfach erhöhte Mortalität und sollten stationär behandelt werden. Es sollte auf die entsprechenden Impfungen geachtet werden (siehe Kapitel *Impfungen*).

COPD und Emphysem: Die COPD ist neben der Pneumonie die häufigste pulmonale Komplikation bei HIV-Infektion. Sie leiden schwerer unter der Komorbidität: Die Obstruktion ist ausgeprägter, ein Lungenemphysem häufiger, die Lebensqualität schlechter (Neri 2018). COPD-Symptome sollten immer erfragt und im Zweifelsfall eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden.

Asthma bronchiale: Neben der COPD ist Asthma die häufigste (nicht infektiöse) pulmonale Komorbidität und wahrscheinlich etwas häufiger als bei Nicht-HIV-Infizierten. Bei unklarem Husten, Dyspnoe oder rezidivierenden Bronchitiden sollte daher an ein hyperreagibles Bronchialsystem oder Asthma gedacht werden. Ob die HIV-bedingte Immunsuppression vor einer überschießenden Immunreaktion wie bei Allergie und Asthma schützt oder die Inzidenz sogar erhöht, ist umstritten.

Lungenfibrose und Lymphoide interstitielle Pneumonie: **D**ie Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) ist eine bei Erwachsenen sehr seltene chronisch oder subakut verlaufende Pneumonie, die klinisch und radiologisch der PCP ähnelt. Charakteristisch ist eine CD8-dominierte lymphozytäre Alveolitis ohne Erregernachweis, bei CD4-Zellen über 200/µl und normaler LDH (DD zur PCP). Die definitive Diagnose erfordert häufig eine offene Lungenbiopsie. Die LIP gilt als steroidsensibel. Die Rolle einer ART ist unklar, zumal die LIP auch im Rahmen der Immunrekonstitution unter ART beobachtet wird (Van Zyl-Smit 2015).
HIV-Infizierte haben häufiger eine Lungenfibrose als nicht infizierte Menschen (Leader 2016). Verschiedene Ausprägungen (u. a. COP, NSIP, IPF/UIP) sind beschrieben, im Einzelfall auch Alveolarproteinosen.

Bronchialkarzinom: Studien zeigen bei HIV-Infektion eine 2- bis 8-fach erhöhte BC-Inzidenz (siehe Kapitel *Nicht-AIDS-definierende Malignome*). Mittlerweile sterben mehr HIV-Infizierte an einem BC als an vielen AIDS-definierenden Malignomen.

Seltenere opportunistische Infektionen

Bei Kindern ist die CMV-Pneumonie häufiger als die PCP, bei Erwachsenen dagegen selten. In Autopsie-Serien wurden allerdings häufig pulmonale CMV-Infektionen nachgewiesen – die Bedeutung des Erregers wird in Spätstadien möglicherweise unterschätzt. Insbesondere bei schwerer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer PCP sollte eine CMV-Pneumonie bedacht und auch im Zweifelsfall behandelt werden, da eine Koinfektion die Mortalität erhöht.
Die CMV-Diagnostik ist schwierig: Ist die CMV-PCR in der BAL negativ, ist eine CMV-Pneumonie unwahrscheinlich. Ist sie positiv, beweist dies wegen der häufigen Kolonisation der Atemwege keine CMV-Infektion. Aus diesem Grund helfen auch serologische Marker kaum weiter. Eine hohe CMV-Viruslast (oder Antigen) im Blut hingegen ist im entsprechenden Kontext ein stärkerer Hinweis auf eine relevante Infektion; die Wahrscheinlichkeit einer Infektion steigt mit Höhe der Virämie.
Invasive pulmonale Aspergillosen sind ebenfalls selten und treten nur im Spätstadium und bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Neutropenie oder Steroidtherapie auf.

Literatur

Cilloniz C, Torres A, Polverino E, et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients. Eur Respir J 2014, 43:1698-1708.

Cribbs SK, Crothers K, Morris A. Pathogenesis of HIV-related lung disease: Immunity, infection, and inflammation. Phys Rev 2020, 100:603-32.

Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2013, 56:727-734.

Kynyk JA, Parsons JP, Para MF et al. HIV and asthma, is there an association? Respir Med 2012, 106:493-9.

Leader JK, Crothers K, Huang L, et al. Risk factors associated with quantitative evidence of lung emphysema and fibrosis in an HIV-infected cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2016, 71:420-427.

Neri S, Leung J, Besutti G, et al. Chronic Lung Disease in HIV Patients. Aids Reviews 2018, 20: 150-7

Maitre T, Cottenet J, Beltramo G, et al. Increasing burden of non-infectious lung disease in persons living with HIV: a 7-year study using the French nationwide hospital administrative database. ERJ 2018 52 (3).

Park LS, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, et al. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. AIDS Lond Engl 2016, 30:273-291.

Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. AIDS 2012, 26:1017-25.

Staitieh B, Guidot DM. Noninfectious pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. Am J Med Sci 2014, 348:502-511.

Unnewehr M, Friederichs H, Bartsch P, Schaaf B. High Diagnostic Value of a New Real-Time Pneumocystis PCR from Bronchoalveolar Lavage in a Real-Life Clinical Setting. Respir Int Rev Thorac Dis 2016, 92:144-149.

U.S. Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Washington, DC 20420. HIV Provider Smoking Cessation Handbook: A Resource for Providers, 2012. https://www.mentalhealth.va.gov/quit-tobacco/docs/IB_10-432-HIV_Provider_Smoking_Cessation_Handbook.pdf

Van Zyl-Smit RN, Naidoo J, Wainwright H, et al. HIV associated Lymphocytic Interstitial Pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting. BMC Pulm Med 2015,15:38.

Herzerkrankungen

Mit zunehmendem Alter und Dauer der HIV-Infektion steigt die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen (Bloomfield 2017). Die kardiovaskuläre Morbidität mit HIV ist höher als bei Vergleichsgruppen, bedingt durch Gefäßerkrankungen und durch myokardiale Erkrankungen (Manga 2017).

Koronare Herzerkrankung (KHK)

Prävalenz der KHK und Inzidenz akuter Koronarsyndrome (ACS) sind erhöht, oft schon im jüngeren Alter. Gründe bzw. Risikofaktoren sind:

1. Erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil: Es besteht ein etwa doppelt so häufiger Nikotinkonsum, häufig ein nicht eingestellter Hypertonus, Risikofaktoren werden außerdem nicht immer genügend behandelt (Reinsch 2012).
2. Negative Effekte einer ART: Bisher galt die ART durch inflammatorische Einflüsse auf das Endothel und begleitende Dyslipidämien als ein Risikofaktor für ACS. Denkbar ist aber auch ein günstiger Einfluss auf die Inflammation im Myokard. Nicht sicher ist, ob antiretrovirale Substanzen die kardiovaskuläre Morbidität unterschiedlich beeinflussen (siehe *ART*-Kapitel).
3. Direkte Folgen einer HIV-Infektion: Die Progression einer Atherosklerose wird durch eine chronische Entzündung begünstigt, möglicherweise in Abhängigkeit vom Grad der Immundefizienz.
4. Vergleichsweise genauere Diagnostik bei HIV-Infizierten.

Aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Morbidität sind Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren ein wichtiger Teil der HIV-Behandlung. Die einschlägigen Leitlinien, auch für die Sekundärprävention und die Indikation zur Koronarangiografie, gelten auch für Menschen mit HIV (Perk 2012). Bei der Behandlung der Hyperlipoproteinämie ist auf mögliche Interaktionen zwischen CSE-Inhibitoren und der ART (insbesondere geboosterten Regimen) zu achten. Bei Risikofaktoren sind einmal jährlich ein EKG und eine Risikobewertung anhand gängiger Scores (z. B. PROCAM, ESC) zu empfehlen. Symptomatische Personen benötigen die übliche weiterführende Diagnostik.

Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der HIV-Kardiomyopathie ist seit der Vor-ART-Ära (zwischen 9 und 52 %, Manga 2017) auf 1,8 % gesunken. Die Mortalität bleibt auch heute noch leicht erhöht (Whiteside 2015). Als Ursache kommen eine direkte myokardiale Schädigung durch HIV und autoimmun vermittelte Myokardschädigungen infrage (Choi 2021).

Wurde einigen älteren antiretroviralen Medikamenten früher eine kardiotoxische Wirkung zugeschrieben, so scheint zum Beispiel Tenofovir eher einen günstigen Effekt auf die Herzinsuffizienz zu haben (Hsue 2017). Die Herzinsuffizienz wird wie bei Nicht-HIV-Infizierten diagnostiziert und behandelt, wobei die zugrundeliegende Ursache im Vordergrund steht. Menschen mit HIV sollten einmal pro Jahr auf Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz befragt und gezielt untersucht werden (EKG, Echokardiografie, pro-BNP im Serum).

Perikarderguss

Ein Perikarderguss ist in Europa bei Menschen mit HIV selten, in Afrika deutlich häufiger (Lind 2011). Die Pathogenese ist vielfältig: Infekte (vor allem TB, aber auch andere Bakterien), Neoplasien, Kapillardefekte durch HIV selbst (Manga 2017). Bei Menschen aus Hochprävalenzgebieten ist die TB weitaus am häufigsten, oft mit chronischen Verläufen und einer Pericarditis constrictiva.

Herzrhythmusstörungen

HIV kann zu Veränderungen des autonomen Nervensystems mit einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität führen (Chow 2011). Strukturelle Herzerkrankungen können Arrhythmien begünstigen. Der plötzliche Herztod scheint mit HIV generell häufiger zu sein (Manga 2017). Antiretrovirale Medikamente verursachen in der Regel keine relevanten Rhythmusstörungen. PI, insbesondere Ritonavir, Lopinavir und Atazanavir, können allerdings das PR-Intervall im EKG asymptomatisch verlängern und gelegentlich Blockbilder sowie Überleitungsstörungen verursachen. Sie sind daher bei Vorerkrankungen am Reizleitungssystem sowie bei Komedikationen mit Einfluss auf die Reizleitung zu vermeiden. Auch im Verlauf eines Immunrekonstitutionssyndroms wurde von ventrikulären Herzrhythmusstörungen berichtet (Rogers 2008).
Im klinischen Alltag weitaus häufiger sind Arrhythmien durch Kombination der ART mit anderen Medikamenten. Antiarrhythmika wie Amiodaron, Chinidin, Flecainid und Propafenon können mit NNRTIs interagieren und sollten daher vermieden, mindestens aber niedriger dosiert werden. Kombinationen mit PIs sind ganz zu vermeiden, da PI die Antiarrhythmika-Spiegel erhöhen. NRTIs sind weniger problematisch. Für ungeboosterte INSTIs sind keine Interaktionen zu erwarten.

Erkrankungen der Herzklappen

Es ist nicht bewiesen, dass Menschen mit HIV insgesamt häufiger Endokarditiden entwickeln. Bestimmte Risikogruppen wie Konsumenten intravenöser Drogen haben ein 10- bis 12-fach erhöhtes Risiko, besonders für eine Trikuspidalklappen-Endokarditis. Das Keimspektrum ist bei HIV ein anderes: Häufigster Erreger mit 40 % ist Staphylococcus aureus; andere typische Keime sind Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae. Diagnostik, Therapie und Prognose unterscheiden sich nicht von der der Allgemeinbevölkerung. Es gibt bei HIV-Infektion keine generelle Empfehlung zur Endokarditis-Prophylaxe.

HIV-assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie (HIV-PAH)

Die mit weitem Abstand häufigsten Ursachen für Druckerhöhungen im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie, PH) sind Herz- und Lungenerkrankungen. Hereditäre und idiopathische Druckerhöhungen sowie pulmonale Hypertonien, die in Verbindung mit bestimmten Krankheiten auftreten („assoziierte PH"), sind sehr selten und werden als „pulmonal arterielle Hypertonien" (PAH) bezeichnet. Zu diesen zählt die HIV-PAH. 2018 wurde die PAH – nicht unumstritten – neu definiert mit einem im Rechtsherzkatheter gemessenen mittleren pulmonal-arteriellen Druck von >20 mmHg in Ruhe (vorher >25 mmHg) in Verbindung mit anderen Messwerten (Hon 2022).
Die Ursache der HIV-PAH ist unklar; die Histologie ist nicht von der anderer PAH-Formen zu unterscheiden. Diskutiert wird eine entzündliche, durch die Virusproteine tat, gp120 und nef vermittelte Reaktion der pulmonalarteriellen Gefäßwand mit einer Vasokonstriktion und einem vaskulären Remodeling mit Proliferation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen („plexiforme Vaskulopathie"). Die PAH verursacht dann eine reaktive Hypertrophie des rechtsventrikulären Myokards mit Dilatation und Rechtsherzversagen. Die Prognose der HIV-PAH ist schlecht (Manga 2017, Hon 2022).
Die Prävalenz der HIV-PAH ist nicht genau bekannt; wahrscheinlich lag sie vor der neuen Definition bei höchstens 0,5 % (Staitieh 2014). Damit ist sie gegenüber der Allgemeinbevölkerung um etwa 1.000-fach erhöht. Es sollte daher im Fall unklarer Dyspnoe eine Echokardiografie durchgeführt werden. Obgleich ein generelles

Screening aller Menschen mit HIV nicht empfohlen wird, ist bei den folgenden PAH-Risikofaktoren auch unabhängig von Beschwerden eine Echokardiografie zu empfehlen: Frauen, intravenöser Drogenkonsum, Hepatitis-C-Koinfektion, Herkunft aus einem Hochprävalenzland (Afrika) oder bekannte nef- oder tat-Proteinexpression. Die weitere Diagnostik entspricht der der anderen PAH-Formen.

Prinzipiell wird die HIV-PAH wie andere Formen behandelt, allerdings sind Interaktionen mit der ART zu berücksichtigen. Wahrscheinlich sind sowohl ART als auch spezifische PAH-Medikamente günstig für den Verlauf der Erkrankung, wenngleich eindeutige Daten fehlen. Die ART scheint eine PAH nicht zu induzieren. Die PAH-Medikation erfordert immer eine individuelle Einschätzung durch ExpertInnen.

Literatur

Bloomfield GS, Leung C. Cardiac Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. Cardiol Clin 2017, 35:59-70.

Choi H, Dey AK, Sharma G, et al. Etiology and pathophysiology of heart failure in people with HIV. Heart Fail Rev 2021, 26:497-505.

Chow DC, Wood R, Choi J, et al. Cardiovagal autonomic function in HIV-infected patients with unsuppressed HIV viremia. HIV Clin Trials 2011,12:141–50

Hon SM, Alpizar-Rivas RM, Farber HW. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Infected with the HIV. Cardiol Clin 2022, 40:45-54.

Hsue PY, Waters DD. Heart failure in persons living with HIV infection. Curr Op HIV AIDS 2017, 12: 534–539.

Lind A, Reinsch N, Neuhaus K, et al. Pericardial effusion of HIV-infected patients? Results of a prospective multicenter cohort study in the era of antiretroviral therapy. Eur J Med Res 2011, 16:480-483.

Manga P, MacCutcheon K, Tsabedze N et al. HIV and ischemic heart disease. JACC 2017, 69:83-91

Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012, 33:1635-1701.

Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. Eur J Prev Cardiolog 2012, 19:267-274.

Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. Mayo Clin Proc 2008, 83:1275-1279.

Staitieh B, Guidot DM. Noninfectious pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. Am J Med Sci 2014, 348:502-11.

Whiteside YO, Selik R, An Q, et al. Comparison of rates of death having any death-certificate mention of heart, kidney, or liver disease among persons diagnosed with HIV infection with those in the general US population, 2009-2011. Open AIDS J 2015, 9: 14–22.

23. HIV und Niere

ANSGAR RIEKE

Da die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter geringer wird, ist ihr Erhalt eine zentrale Forderung an eine Langzeit-ART. Komorbiditäten bei HIV sind häufiger und treten früher auf (Guaraldi 2011, Bonnet 2016). Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, höheres Lebensalter, Nikotinkonsum und die chronische Inflammation durch HIV selbst verschlechtern die Nierenfunktion. Es sollte deshalb alles unternommen werden, renale Risiken zu eliminieren. Die START-Studie hat gezeigt, dass eine frühzeitige ART Nierenereignisse vermeiden kann. Bei der Auswahl der Substanzen ist eine nierenfreundliche ART unter Vermeidung von TDF immer dann zu fordern, wenn zusätzliche renale Risiken bestehen: diese liegen vor bei degenerativen Skeletterkrankungen und oft unkontrollierter NSAR-Einnahme, Drogenkonsum, Chemsex-Praktiken, Chemotherapien, Diabetes oder Hypertonus, bei denen immer mit einem akuten Nierenversagen gerechnet werden muss. Proteinurie und Verlust an GFR bedeuten regelhaft ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das mit dem Ausmaß der Proteinurie direkt korreliert (CKD Consortium 2010). Ein akutes Nierenversagen und die adjustierte Mortalität ist bei HIV-PatientInnen immer noch deutlich häufiger. Kohortenanalysen zeigen die deutlich erhöhte renale Vulnerabilität gegenüber nicht HIV-Infizierten (Schulz et al 2020). Auch die Zahl der Nierenersatztherapien ist nicht zurückgegangen. Betroffen sind besonders Menschen afroamerikanischer Herkunft, bei denen das Risiko des Nierenversagens 10-fach gegenüber nicht Infizierten erhöht ist (Lucas 2007).
Die wichtigsten Stellschrauben, um die Progredienz einer Niereninsuffizienz zu verhindern, sind neben der Therapie der HIV-Infektion: eine Normalisierung von Körpergewicht, die Einstellung des Blutdruck auf Werte <130/80 mmHg, die Behandlung einer Dyslipidämie nach kardiologischen Leitlinien, der Verzicht auf Nikotin und bei Diabetikern eine gute Blutzuckerkontrolle. Bei Proteinurie empfiehlt sich die frühzeitige RAAS-Blockade durch ACE-Hemmer oder AT 1/2-Inhibitoren. Der Einsatz von Kontrastmitteln in der Diagnostik sollte kritisch gesehen werden.

Klinik und Diagnose einer Nephropathie

Das klinische Bild ist oft unspezifisch mit Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Bluthochdruck und evtl. Ödemen. Zu unterscheiden sind prärenale, intrarenale (glomerulär, tubulär, interstitiell) und postrenale Nierenschäden. Die Anamnese liefert Hinweise auf eine renale Ursache (NSAR, Infekte, Sepsis, Kontrastmittel?). Die Sonografie ermittelt ein mögliches post-renales Abflusshindernis (Nierenaufstau, Prostatahypertrophie?) und die Nierengröße (verkleinert mit schmalem Parenchym) Hinweise für eine chronische Niereninsuffizienz. Ergänzt wird die Diagnostik durch einen Urinstix bzw. Sediment sowie die Bestimmung von Kreatinin, Elektrolyten und Phosphat. Anämie, metabolische Azidose (Blutgasanalyse), Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, venöse Thromben und eine neu diagnostizierte arterielle Hypertonie helfen, zwischen akutem und chronischem Nierenversagen zu unterscheiden.

Kreatinin, Cystatin, GFR

Ein ***erhöhtes Serumkreatinin*** ist erst ab einer um über 50 % eingeschränkten GFR zu erwarten. Es ist abhängig von Muskelmasse und Geschlecht und somit allein kein guter Marker der Nierenfunktion. Kreatinin wird überwiegend glomerulär filtriert, aber auch im proximalen Tubulus über Transporter sezerniert. Die teilweise Blockade

der tubulären Ausscheidung durch Dolutegravir, Bictegravir und Cobicistat, sowie Ritonavir (s. unten) verursacht eine Kreatininerhöhung um ca. 0,14 mg/ml. Diese zeigt keine Verschlechterung der wahren GFR an ("Cobi-Effekt").
Das alternative Cystatin C wird von allen kerntragenden Zellen konstant gebildet und unterliegt nicht dem genannten Effekt am Tubulus – sein klinischer Wert ist angesichts einer chronischen Inflammation fragwürdig und die Bestimmung teurer. Clearance-Messungen sind notwendig, da sie den „Kreatinin-blinden" Bereich einer Niereninsuffizienz früher erkennen, besonders, wenn die Nierenfunktion durch eine geringere Muskelmasse (im Alter) überschätzt würde. Von den vier Verfahren zur GFR-Bestimmung hat sich die CKD-Epi-Formel durchgesetzt – sie ist allerdings nur bei mäßig eingeschränkter Niereninsuffizienz evaluiert. In EuroSIDA wurde bei mehr als 9.000 HIV-PatientInnen gezeigt, dass sowohl CKD-Epi als auch die Formel nach Cockroft und Gault eine Niereninsuffizienz gut anzeigen (Mocroft 2013). Verlaufskontrollen sollten mit der jeweils gleichen GFR-Formel erfolgen.

Proteinurie

Das Ausmaß einer Proteinurie mit Eiweißverlust, die Dysbalance der Serumeiweißfraktionen sowie die Nierenrestfunktion mit evtl. Überwässerung bestimmen die Ödeme, Leistungsminderung, Infektanfälligkeit und Hyperlipidämie. Wie beim Diabetes mellitus ist eine Mikroalbuminurie (Mikral-Test im Urin) wichtiger Indikator für die Niere und für kardiovaskuläre Mortalität (Wyatt 2010). HIV-PatientInnen mit bestätigter Mikroalbuminurie entwickeln 25-mal häufiger eine Proteinurie (Szczech, 2010), die bei Fortbestehen trotz ART das Mortalitätsrisiko verdoppelt (Wyatt 2010). Sie sollten deshalb genauso sorgfältig wie DiabetikerInnen auf Nierenerkrankungen untersucht werden. Das Ausmaß der Proteinurie (UP/C = Urinprotein/Kreatinin im Urin) kann mit den drei Bereichen <50, 50-100 und >100 graduiert werden. Für Albumin im Urin (= UA/C) gelten <30, 30–70 und >70 als Graduierungen für das Ausmaß der glomerulären Proteinurie. Ist der Wert für UP/C größer als UA/C, spricht die Differenz für das Ausmaß der tubulären Proteinurie. Der Urinstix erfasst nur Albumin im Urin! Tubuläre Marker wie Beta-2-Mikroglobulin werden vorwiegend in klinischen Studien verwandt.
Die Proteinurie ist zusammen mit dem „***Nephritischen Sediment***" Leitsymptom einer Glomerulonephritis (GN) und sollte quantifiziert werden. Klinisch unterschieden wird dabei ein nephrotisches Syndrom (Eiweißverlust, Ödeme), ein akutes nephritisches Syndrom (Akantozyten im Urin als Zeichen der GN), eine rapid-progressive GN (Nierenfunktionsverlust innerhalb weniger Tage), eine asymptomatische Proteinurie oder Hämaturie und eine chronische GN. Diese Entitäten werden unterschiedlich behandelt und erfordern eine nephrologische Konsultation. Die HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN, siehe unten) ist eine spezielle Glomerulonephritis und zeigt sich zumeist als nephrotisches Syndrom mit Ödemen, Hypalbuminämie, Hyperlipidämie und Proteinurie von über 3,5 g/Tag, wobei auch milde Verläufe möglich sind.

Urinsediment und Stix

Neben Salzen, Kristallen (früher unter Indinavir, aber auch anderen PIs) und Epithelien ist eine ***Erythrozyturie*** (Zahl und Form der Erythrozyten?) differentialdiagnostisch bedeutsam: Die Koinzidenz mit Proteinurie ist pathognomonisch für eine GN und sichert meist zusammen mit einem nephritischen Sediment die Diagnose. Unter einem Polarisationsmikroskop kann der glomeruläre Ursprung der Erythrozyten anhand glomerulär deformierter Akantozyten recht sicher erkannt werden. Mehr als fünf Akantozyten pro Gesichtsfeld sind ein sicherer Hinweis. Bei einer erheblichen Erythrozyturie sind Blutungen unterhalb des Nierenbeckens (Tumore der ableitenden Harnwege?) mittels Sonografie und Zystoskopie auszuschließen, besonders wenn

keine Proteinurie als Zeichen einer GN besteht. Eine ***Leukozyturie*** muss mikrobiologisch/kulturell abgeklärt werden (Uricult: Mittelstrahl-Urin), es kann auch eine bakteriell interstitielle Nephritis vorliegen. Eine sterile Leukozyturie kann eine Urogenitaltuberkulose anzeigen, aber auch Ausdruck interstitieller Nierenerkrankungen (z.B. früher unter Indinavir) sein. Eine ***Glukosurie*** (bei normalem Blutzuckerspiegel/Absenken der normalen Glukoseschwelle)) oder eine ***Phosphaturie*** sind Zeichen einer tubulären Störung, wie sie z.B. unter TDF auftreten kann.

Routinetests auf Nierenschäden

Als Routineuntersuchung bei HIV-PatientInnen werden Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, das Serumkreatinin und die GFR bestimmt. Alle 3–6 Monate sollte die Urinanalyse als Streifentest semiquantitativ auf Proteinurie, Erythrozyturie, Urinzucker und Zeichen eines Harnwegsinfektes erfolgen. Bei Proteinurie im Urinstix größer 1 sollte für den Verlauf besser quantitativ im Spontanturin die Protein/Kreatinin-Ratio (UP/C) oder für das Glomerulum die Albumin/Kreatinin- Ratio (UA/C) gemessen werden (siehe oben).
Bei einem signifikanten Anstieg einer Proteinurie oder des Serumkreatinins bzw. Abfall der GFR unter 60 sollte ein nephrologisches Konsil eingeholt werden (ggf. Nierenbiopsie). Ohne Zeitverzug ist dies notwendig bei raschem Kreatininanstieg (rapid-progressive GN?), bei LDH-Erhöhung in Verbindung mit Hyperbilirubinämie und Thrombozytopenie (hämolytisch-urämisches Syndrom bei HIV?) oder bei Elektrolytentgleisungen (insbesondere Hyperkaliämie), oder einer nicht mehr beherrschbaren Azidose, wie sie zum Beispiel auch unter ART und Metformin als Laktatazidose entstehen kann.
Eine asymptomatische, leichte Proteinurie ohne Kreatininanstieg ist bei mehr als 50 % der PatientInnen unter ART zu beobachten (Zeder 2016). Sie sollte dreimonatlich kontrolliert werden. Das Ausmaß der Proteinurie kann mit dem Urinprotein/Kreatinin-Quotienten aus Spontanurin abgeschätzt werden, der normal <1 ist (Beispiel: Urinprotein 120 mg/dl und Urinkreatinin 30: Proteinurie von 4 g/Tag).
Die Bestimmung von Parathormon und Vitamin D kann das Zusammenspiel aus Niere und Knochen und Risiken für eine Osteoporose erfassen.
Eine Nierenfunktionsverschlechterung ist auch Symptom einer HIV-Infektion und eine Indikation zur ART. Bei bildgebenden Untersuchungen sollten besonders bei einer Nierenfunktionseinschränkung und Proteinurie sowie bei allen Formen eines intravasalen Flüssigkeitsdefizits (inklusive Leberzirrhose) Kontrastmittel gemieden werden, um nicht ein Nierenversagen zu produzieren. Jede Änderung der Nierenfunktion ist Grund zu einer Sonographie.

HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)

Unter einer HIVAN versteht man einen rapiden Nierenfunktionsverlust, der besonders bei afroamerikanischen PatientInnen zu beobachten ist: in dieser Personengruppe ist die HIVAN der dritthäufigste Dialyse-Grund im Alter von 20–64 Jahren. Es besteht eine genetische Prädisposition, die wahrscheinlich auf die Wechselwirkung des humanen Gens MYH9 (nonmuscle myosin heavy chain 9) mit HIV und einem benachbarten Apolipoprotein-L1-Gen als Promotor der HIVAN zurückzuführen ist. Da Mutationen des ApoL-1-Gens einen evolutionären Vorteil bei der Schlafkrankheit bedeuten, findet sich die HIVAN fast ausschließlich bei Menschen schwarzafrikanischen Ursprungs (Kao 2008, Kopp 2008, Soleiman 2011). Trotz Hämodialyse beträgt die Ein-Jahres-Mortalität ohne ART etwa 50 %; ART hat das Dialyse-Risiko durch HIVAN um 40 % reduziert, zudem ist das Ein-Jahres-Überleben unter Dialyse durch ART von 25 auf 75 % gestiegen (Winston 2008).

Es besteht meist ein schlechter Immunstatus mit <100 CD4-Zellen/µl; nur in 20 % tritt das Krankheitsbild bei höheren Werten auf. Einzelfälle im Rahmen eines akuten retroviralen Syndroms sind berichtet. Es scheint aber keine Korrelation zur Höhe der Virämie und zur Dauer der HIV-Infektion zu bestehen.
Klinisch imponiert zumeist eine nephrotische Proteinurie mit mehr als 3,5 g/Tag, aber auch weniger ist möglich. Die Progression ist schnell und kann in wenigen Monaten zur Dialysepflicht führen (Szczech 2001). Der Blutdruck ist normoton oder nur mäßig erhöht, die Nieren sind sonografisch eher normal groß.
Das histologische Bild entspricht in etwa 70 % einer fokal-segmentalen sklerosierenden Glomerulonephritis (FSGN), sowie zystischen tubulären Veränderungen und Degenerationen. Aber auch andere GN-Formen bis hin zur Amyloidniere sind unter HIV möglich (Daugas 2005). Fallbeschreibungen belegten die direkte Infektion der glomerulären Basalmembran mit HIV und eine beeindruckend positive Wirkung der ART auf die histologischen Veränderungen (Bruggemann 1997, Winston 2001).
Nur eine frühzeitige ART – noch vor der Vernarbung der Glomeruli! – bietet Aussicht auf Erfolg (Lucas 2004). Bei der Auswahl gibt es keine Empfehlungen – allerdings muss die renale Elimination (Dosisanpassung ab <60 ml GFR bei NRTIs) beachtet werden. TDF-haltige Regime sind in der Regel nicht geeignet, TAF dagegen wohl. Die ART sollte durch ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker zur Blutdruckeinstellung ergänzt werden. Der Einsatz von Steroiden ist umstritten (1 mg/kg/Tag für 2 bis 11 Wochen). Er wird in den USA besonders bei Lupus-ähnlichem Verlauf einer HIVAN favorisiert (Gupta 2005, Haas 2005, Choi 2009).
Kontrovers wird die Frage diskutiert, ob eine HIVAN durch eine Nierenbiopsie gesichert werden muss. Falls die ethnische Zugehörigkeit die Diagnose nahelegt, ist es gerechtfertigt, zunächst unverzüglich eine ART zu beginnen und den Therapieerfolg über drei Monate abzuwarten. In diesem Zeitraum sollte die Viruslast voll supprimiert, der Blutdruck gut eingestellt, ggf. ein Diabetes mellitus behandelt werden und die Therapie um einen Lipidsenker (z.B. Pravastatin analog den Empfehlungen der Kardiologie nach Infarkt) ergänzt werden (Szczech 2009). Oft verbessert sich darunter die Nierenfunktion, und die Proteinurie ist rückläufig. Die Entscheidung zur Biopsie gehört in nephrologische Hand. Je nach Ausmaß der Proteinurie und Einschränkung der GFR (<60 ml/min/1,73 m²) sollten NephrologInnen zu Rate gezogen werden. Die Nierenpunktion kann durch eine Triple-Diagnostik aus Licht- und Elektronenmikroskopie sowie Immunhistochemie die vielfältigen Ursachen eines Nierenschadens und ihre Prognose und Therapie klären.

Andere Glomerulonephritiden bei HIV

Bei kaukasischen PatientInnen sind vor allem die IgA-Nephropathie, die membranöse und die membranoproliferative GN mit HIV assoziiert. Auch ohne typische HIVAN besteht bei HIV-Infizierten mit 6–32 % eine deutlich höhere Prävalenz für Proteinurie (Soleiman 2011). Die Odds Ratio für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz war in Kohortenanalysen mit 3,85 gegenüber Menschen ohne HIV deutlich erhöht (Islam 2012). Viele andere Erreger können eine postinfektiöse GN oder andere Formen einer chronischen GN auslösen oder unterhalten. Viren wie HBV, HCV, CMV, EBV, VZV sind dazu ebenso in der Lage wie Influenzaviren, Adenoviren, Hantaviren oder Parvovirus B19. Aber auch nach einer Malaria, Lues und Infektionen mit Staphylokokken, Pneumokokken, Legionellen, Salmonellen und anderen Erregern kann eine akute postinfektiöse GN auftreten. Zusätzlich besteht das Risiko eines zirkulatorischen Nierenversagens bei profusen Diarrhoen im Rahmen einer infektiösen Darmerkrankung oder bei Reisediarrhoe.
Bei der ***membranösen Glomerulonephritis*** muss als klassische „Sekundär-GN“ ein

Malignom und eine virale Hepatitis ausgeschlossen werden. Eine chronische Hepatitis C kann meist zur ***membrano-proliferativen GN*** oder über eine Kryoglobulinämie zur Vaskulitis und Nierenbeteiligung führen.
Die häufigste Nierenerkrankung in Deutschland ist die ***IgA-Nephropathie***, die auch durch eine HIV-Infektion, respiratorische Infekte oder eine Hepatitis getriggert bzw. ausgelöst werden kann. Bei der postinfektiösen GN wird zunächst der zugrunde liegende Infekt behandelt. Je nach Verlauf ist interdisziplinär eventuell eine zusätzliche Immunsuppression zu erwägen.
Eine Hepatitis C-assoziierte GN sollte immer durch die Elimination von HCV behandelt werden (s.u.), besonders wenn eine Kryoglobulin-assoziierte Vaskulitis besteht.
Als Komplikation einer akuten Infektion und bei unbehandelten HIV-PatientInnen kann das ***Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS)*** bzw. das thrombotisch-thrombozytopenische Mikroangiopathie-Syndrom ***(TTP)*** auftreten. Dieses ist durch die Kombination aus Kreatininanstieg, Hämolyse (LDH erhöht, Thrombopenie) und neurologischen Symptomen mit einem Nierenversagen gekennzeichnet. Der Pathomechanismus beruht wohl auf der Induktion prokoagulotorischer Effekte des HIV-Oberflächen-Glykoproteins gp120 auf Endothelzellen mit Aktivierung des Komplementsystems (Mikulak 2010). In diesen Fällen ist nach nephrologischem Konsil eine Plasmaseparation, Immunabsorption oder auch eine medikamentöse Komplementinhibition notwendig, um die Progression zur Dialysepflichtigkeit aufzuhalten. Auch bei COVID-19 sind solche Formen eines Nierenversagens zu beobachten.

Therapieprinzipien bei einer Glomerulonephritis

Bei postinfektiösen GN wird zuerst die Grunderkrankung behandelt. Das gilt auch für eine Hepatitis B oder C, aber natürlich auch für die HIV-Infektion. Bei dem durch Hantaviren verursachten Nierenversagen (durch Mäuse- bzw. Rattenkot übertragen) kann angesichts der guten Prognose in Europa der Spontanverlauf abgewartet werden.
Besonders wichtig ist die Blutdruckeinstellung auf Zielwerte unter 140/80 mmHg bzw. unter 130/80 mmHg bei Proteinurie. Dazu dienen vor allem ACE-Hemmer oder AT-1-Blocker, oft in Kombination mit Diuretika. Bei Proteinurie sollte unabhängig vom Blutdruck mit einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) also z.B. mit ACE-Hemmern ggf. auch in hohen Dosen behandelt werden; bei einer Proteinurie von über 0,5 bis 1 g/Tag empfiehlt sich ein AT-1-Blocker. Die Eiweißzufuhr wird auf 0,6 bis 0,8 g/kg/Tag reduziert; pragmatisch ist es, eine „italienische Lebensform" zu empfehlen. Eine große Proteinurie (>3,5 g/24 h) erfordert eine Antikoagulation, wenn die Serumalbuminkonzentration auf Werte unter 25 g/l abfällt – der renale Verlust von Gerinnungsfaktoren bedingt eine Hyperkoagulabilität und Thrombosegefahr (dann: Marcumar bis INR 2–3, niedermolekulare Heparine ggf. nach Faktor Xa-Bestimmung oder NOAKs nach Nierenfunktion dosiert). Die Trinkmenge wird auf 1,5–2 Liter/Tag begrenzt und orientiert sich an Körpergewicht und Ödemneigung. Besonders bedeutsam ist die Nikotin-Karenz, da „dosisabhängig" ein erhöhtes Progressionsrisiko einer GN durch Nikotin gesichert ist.
Eine Hyperlipidämie sollte nach Ausschöpfen diätetischer Maßnahmen medikamentös behandelt werden. Dafür bieten sich HMG-CoA-Reduktasehemmer an, bei denen jedoch Interaktionen beachtet werden müssen (siehe *Interaktions*-Kapitel). Fibrate bzw. Fibrat-Statin-Kombinationen sind bei eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht einzusetzen (Kumulation).
Auf Analgetika sollte verzichtet werden, dies gilt besonders für die „kleinen" Analgetika wie NSAR. Spätestens bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min/1,73 m² ist eine nephrologische Mitbetreuung erforderlich, insbesondere bei der Indikation zur Nierenpunktion und immunsuppressiven Therapie.

Medikamentöse Blutdruckeinstellung bei HIV praktisch

Substanzspezifische Nebenwirkungen sollten beachtet werden. Cave Hyperkaliämie bei ACE-Hemmern! Ab einem Kreatinin von 1,4 mg/dl sollten keine kaliumsparenden Diuretika verwendet werden; bei einem Kreatinin >1,8 mg/dl sind Schleifendiuretika wie Lasix® oder Torasemid® einzusetzen.

Tabelle 1: Blutdruckeinstellung

Wirkstoffklasse	Medikamente	Dosierung (Beispiele)
ACE-Hemmer	Lisinopril, Benazepril-HCL, Fosinopril-Natrium, Enalapril u. a.	Enalapril® 5 mg/1x morgens, langsam bis 20 mg/Tag steigern
Beta-Blocker	Metoprolol, Bisoprolol	Beloc-Zok® (mite) 1 x 1
AT II-Rezeptor	Valsartan, Candesartan, Telmisartan u. a.	Candesartan® anfangs 2–4 mg/Tag vorsichtig steigern bis 32 mg/Tag
Diuretika	Torasemid	Torasemid® 5 mg 1 x 1
Ca-Antagonisten	Amlodipin	Amlodipin® 5 mg 1 x 1, nach mind. 1 Woche ggf. auf 2 x 1 steigern

Medikamentös-toxische Nierenschäden

Das Spektrum medikamentös-allergischer bzw. autoimmuner Reaktionen an der Niere ist nicht anders als an der Haut oder anderen inneren Organen. Reaktionen können humoral oder T-Zell-vermittelt auftreten und zur Niereninsuffizienz führen. Bereits der einmalige Einsatz eines Analgetikums (Ibuprofen) kann zu einem Nierenversagen führen. Dies ist auch unter jeder antiretroviralen Therapie denkbar. Bei einem Therapiewechsel ist daher immer auch die Nierenfunktion zu kontrollieren. Bei Nierenauffälligkeiten und Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie, Hepatitis, schwarze Hautfarbe, schlechter Immunstatus) sollte dies kurzfristig geschehen, besonders bei TDF (auch wenn es als PrEP gegeben wird). Akute Nierenversagen oder akute Tubulusnekrosen sind auch unter Aciclovir, Ganciclovir, Adefovir, Aminoglykosiden oder Pentamidin möglich. Eine akute, allergische interstitielle Nephritis kann im Rahmen der Hypersensitivitätsreaktion unter Abacavir entstehen. Unter Atazanavir und T-20 wurden membranoproliferative GN beschrieben. Auch Ritonavir oder Efavirenz können Nierenschäden verursachen (Winston 2008). Einige spezifische, medikamentös-toxische Nierenschäden sollen gesondert dargestellt werden.

Interstitielle Nephritis, Kristallurie, Nephrolithiasis

Verschiedene Medikamente wie NSAR, Indinavir (vom Markt genommen) und Atazanavir (noch Generika verfügbar) können eine interstitielle Nephritis mit Abnahme der eGFR und eine tubuläre Proteinurie hervorrufen; Hämaturie und Leukozyturie (steril) sprechen für eine solche Nephritis. Antibiotika (Ciprofloxacin, Ampicillin), Aciclovir, Vitamin C, Aspirin, aber auch PIs wie Indinavir, Atazanavir und (eingeschränkt) auch Darunavir können zu einer vermehrten Kristallurie führen, bei der in Kombination mit anderen Faktoren (z.B. erhöhte Harnsäure) durch Kristallisation eine Nephrolithiasis entstehen kann. Die früher häufigen Nierensteine unter Indinavir sind erst in Verbindung mit Kalzium röntgendicht, was mit einem Kalzium-Oxalat-Stein verwechselt werden kann. Uratsteine sind dagegen röntgentransparent. Mit forcierter Flüssigkeitsgabe, Buscopan und Analgetika lässt sich die Akutsituation einer Nierenkolik meist ambulant lösen. Sollte eine urologische Vorstellung notwendig sein, müssen Risiken für eine Kontrastmittelgabe mitgeteilt

werden. Da jede kristallinduzierende Substanz auch über die Zeit einen interstitiellen tubulären Schaden hinterlassen kann, ist die ART-Anamnese wichtig.

Atazanavir wird in Kohortenanalysen mit möglichen (meist interstitiellen) renalen Veränderungen in Verbindung gebracht. So wurde in EuroSIDA ein um 21 % höheres Risiko für eine Nierensuffizienz im Vergleich zu Atazanavir-freien Kombinationen gesehen, das aber reversibel war (Mocroft 2015, Dauchy 2011). Auch die Häufigkeit einer Nephrolithiasis ist umstritten und reicht von „selten" (Calza 2012) bis zu einer Fallanalyse der FDA von 30 Fällen, die sich nach Absetzen in der Nierenfunktion vollständig erholten (Chan-Tack 2007). Bei bekannter Nephrolithiasis, Nierenkoliken oder Hämaturie in der Anamnese ist Atazanavir aber sicher keine bevorzugte Substanz (EACS 2018).

Tubulärer Transportmechanismen und Tubulo-toxischer Schaden, *Fanconi-Syndrom*

Neben der glomerulären Filtration von Substanzen wie Kreatinin werden diese auch alternativ durch Transporter im Tubulus ausgeschieden. Im proximalen Tubulus führt der Transporter OCT2 zu einer Aufnahme von Kreatinin aus dem Blut in die Tubuluszelle, das dann über MATE 1 in den Urin sezerniert wird. Einige Integrasehemmer hemmen OCT 2, Dolutegravir (stärker) und Bictegravir (schwächer), der Pharmakoenhancer Cobicistat dagegen MATE 1. Diese Substanzen blockieren also den alternativen Ausscheidungsweg über die Tubuluszelle, was zu einem milden Anstieg des Kreatinin (etwa 0,14 mg/dl) bzw. zu einer Minderung der geschätzten eGFR von ca. 15 ml führt. Auch für die Elimination von Metformin kann dies möglicherweise von Bedeutung sein, wenngleich noch klinisch relevante Beschreibungen dafür fehlen. Natürlich ändert die Kreatininerhöhung nichts an der wahren GFR, hat also keine Auswirkung auf die glomeruläre Filtrationsleistung oder die Nierenfunktion. Die genannten Substanzen können also auch bei eingeschränkter Nierenfunktion voll eingesetzt werden. Vorsicht ist aber bei der Kombination mit TDF geboten, weil hier eine echte Nierenfunktionsverschlechterung u.U. schwerer unterschieden werden kann und TDF unterhalb einer GFR von 60 ml reduziert werden muss. In diesen Fällen sollte immer TAF statt TDF gegeben werden.

Tenofovir selbst wird neben der glomerulären Filtration über den Transporter OAT 1 in die Tubuluszelle aufgenommen, um dann aktiv (ATP-abhängig) über die Transporter MRP 2 und 4 in den Urin des proximalen Tubulus sezerniert zu werden. Fällt die wahre Filtration im Glomerulum ab (etwa beim akuten Nierenversagen) wird versucht, mehr TDF über die Tubuluszelle zu eliminieren (erhöhte Aktivität von OAT 1). Folge ist eine erhöhte Konzentration von TDF in der Tubuluszelle, die zu einem Rückgang der energieabhängigen MRP 2 und 4 Transportkapazität und damit zum Tubulusschaden führen kann (Perazella 2010). Tatsächlich kann der konzentrationsabhängige Schaden von TDF an der Tubuluszelle gezeigt werden; Menschen mit niedrigem Körpergewicht sind vulnerabel (Nishijirna 2012).

Wenn die im Primärharn vom Glomerulum abfiltrierten Stoffe die Transportkapazität der rückresorbierenden Tubuluszellen (etwa bei einem Tubulusschaden) übersteigen, werden sie mit dem Urin ausgeschieden. Prominentes Beispiel ist die Glukosurie. Eine Transportstörung des Tubulussystems kann aber auch durch Medikamente wie Cidofovir und Tenofovir verursacht werden. Dies wird als sekundäres (medikamentös-induzierten) Fanconi-Syndrom bezeichnet: Es ist durch eine Funktionsstörung des Tubulussystems gekennzeichnet, ohne dass die GFR beeinträchtigt ist: Phosphat, Aminosäuren und Glukose sind im Urin vermehrt, Phosphat im Blut vermindert. Der Verlust von Aminosäuren, Phosphat, Glukose, Bikarbonat und weiteren organischen und anorganischen Substanzen sowie Wasser kann sich klinisch mit vermehrtem Wasserlassen, Durst, Müdigkeit, Knochenschmerzen und Schwäche mani-

festieren und zu sekundären Veränderungen des Knochenstoffwechsels und Osteoporose/Minderung der Knochendichte führen.
Aber Vorsicht: Nicht jede **Hypophosphatämie** (<0,8 mmol/l) ist sofort ein Fanconi-Syndrom. Hypophosphatämien gibt es auch unter Alkoholeinfluss, Diabetes, Kachexie, Diarrhoe, bei einer Störung des Vitamin D-Stoffwechsels oder bei Hyperparathyreoidismus. Bei unbehandelten HIV-PatientInnen findet sie sich in etwa 10 %, unter ART in 23 % und unter Tenofovir in bis zu 31 % der Fälle (Day 2005). Die Gründe können vielfältig sein, darunter auch eine zu geringe Phosphataufnahme (normal ca. 1.200 mg/Tag). Auffällige Werte (<0,8 bzw. 0,6 mmol/L) sollten kontrolliert und nach anderen Zeichen eines Fanconi-Syndroms gesucht werden. Die Bestimmung von intaktem Parathormon, Vitamin D oder eine Anamnese mit Diuretika, Erbrechen oder Tumorerkrankung können auf andere Ursachen einer Hypophosphatämie hinweisen. Das Ausscheidungsverhältnis von Phosphat zu Kreatinin kann ein Zeichen eines Tubulusschadens sein, wenn trotz Hypophosphatämie mehr als 10 % des filtrierten Phosphats ausgeschieden wird (Jamison 1982).

$$\text{Ausscheidungsverhältnis: } \frac{\text{(Urin-Phosphat mg/dl) x (Serum-Kreatinin mg/dl)}}{\text{(Serum-Phosphat mg/dl) x (Urin-Kreatinin mg/dl)}}$$

In Fallberichten wird ein Nierenversagen vor allem bei vorgeschädigten Nieren beschrieben, meist bei Kombinationen aus geboosterten PIs plus TDF, aber auch bei Begleiterkrankungen wie Leberzirrhose oder Hepatitis. Aus nephrologischer Sicht sollte bei Proteinurie, nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose und/oder Dyslipoproteinämie die ART sorgfältig gewählt werden; man ist gut beraten, dann auf potentiell nephrotoxische Substanzen wie Cidofovir, Adefovir oder TDF (inklusive TDF-haltige Fixkombinationen) zu verzichten; der Einsatz von TAF ist bis zu einer GFR von 30 ml möglich.

Tenofovir-DF (TDF) und Tenofovir-AF (TAF)

Angesichts des breiten Einsatzes von TDF und der generischen Verfügbarkeit richtet sich das Interesse besonders auf die renale Langzeittoxizität. In Kohortenstudien ist in den letzten Jahren ein schleichender GFR-Verlust bei TDF-haltigen Regimen beobachtet worden (Casado 2016). Es besteht ein erhöhtes tubuläres Risiko (Dauchy 2011), das höher ist als unter ABC+3TC (Moyle 2010). Auch wenn eine Metaanalyse von 17 Studien nur eine geringe Abnahme der GFR (–3,92 ml/min) und ein gering erhöhtes Risiko eines Nierenversagens (+0,7 %) ergab, sollte TDF nicht unkritisch und ohne regelhafte Prüfung der Nierenfunktion eingesetzt werden (Cooper 2010). In der großen D:A:D-Kohorte mit 22.603 PatientInnen korrelierte ein Abfall der GFR um mehr als 20 ml auf unter 70 ml/min mit dem Einsatz von TDF, geboostertem Atazanavir und Lopinavir (Derek 2013). Ähnliches gilt für die EuroSIDA-Kohorte, in der die Inzidenz einer Niereninsuffizienz bei 1,05/100 Personenjahre lag. Auch hier bestand eine Korrelation mit TDF, Atazanavir/r und Lopinavir/r. In EuroSIDA waren im Gegensatz zur D:A:D-Kohorte PatientInnen mit Niereninsuffizienz nicht ausgeschlossen worden (Derek 2013). Die GFR unter TDF fällt schneller in Kombination mit PIs als mit NNRTIs (Goicoechea 2008, Winston 2008, Casado 2016). In der Schwangerschaft scheint TDF beim Neugeborenen keine renalen Schädigungen zu verursachen (Linde 2010, pers. Mitteilung). Die Inzidenz der an die Herstellerfirma gemeldeten renalen Ereignisse unter TDF lag bei 29,2 pro 100.000 Personenjahre (Nelson 2006). In den prospektiven Studien GS903E/934 an renal gesunden PatientInnen wurden Kreatinin-Anstiege auf über 1,5 mg/dl in 144 Wochen bei weniger als 1 %, eine Proteinurie über 100 mg/dl bei 5 % beobachtet (Gallant 2008). In einer Metaanalyse von 11 Studien konnte hinsichtlich renaler Ereignisse kein Vorteil von TAF gegenüber TDF gesehen werden, wenn auf Booster oder PIs verzichtet wurde

(Hill 2018). Eine andere Metaanalyse mit 26 Studien und >12.000 Personenjahren unter TDF/TAF zeigte einen Vorteil von TAF in der Initialtherapie oder beim Switch bezogen auf sensitivere Biomarker renaler Ereignisse: Unter TAF waren renale Ereignisse, Funktionsverschlechterungen oder Tubulusschäden deutlich geringer als unter TDF (Gupta 2018).

Als renales Ereignis unter TDF ist das Fanconi-Syndrom führend (Inzidenz 22,4/100.000 Personenjahre). Diese renale Funktionsstörung zeigt sich als **Hypophosphatämie** in Verbindung mit einer normoglykämischen Glukosurie und mittelschweren Proteinurie (siehe oben) und tritt im Mittel sieben bis neun Monate nach Therapiebeginn auf (Izzedine 2004). Eine vollständige Rückbildung nach Absetzen darf in 42 % erwartet werden, im Mittel nach 5 Monaten (Wever 2010). Eine schnelle Reaktion mit frühzeitigem Wechsel ist dabei von Vorteil für das Outcome (Verwiys 2019). Das Risiko eines Nierenschadens ist erhöht bei der Kombination mit nephrotoxischen Substanzen, Nierenerkrankung oder Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte, Sepsis, Dehydratation oder schwerem Hypertonus (Nelson 2006). In Kohortenanalysen war dies auch der Fall bei CD4-Zellen unter 50/µl, Alter über 45 Jahre, Diabetes mellitus und langer antiretroviraler Vorbehandlung (Moore 2007). TDF wird renal eliminiert und muss bei Niereninsuffizienz in der Dosis angepasst werden. Die Kombination mit geboosterten PIs ist möglich, allerdings erhöht Ritonavir die Cmax und die AUC von Tenofovir um ca. 30 % (Izzedine 2005). In Kohortenstudien wurde ein Abfall der GFR von 7-10 ml/min pro Jahr beobachtet, wobei die Gesamt-GFR in Normbereichen blieb. Deshalb sollte der Einsatz eines geboosterten PIs heute nur noch mit TAF statt TDF erfolgen.

Bei Nierengesunden und bei PrEP sollten im ersten Jahr unter Tenofovir-DF mindestens dreimonatlich Kreatinin, die eGFR (errechnet), Phosphat und Glukose im Serum und der Urinstix (Proteinurie, Glukosurie und Erythrozyturie) kontrolliert werden. Bei Nierenfunktionsstörungen wird häufiger kontrolliert. Dies gilt besonders bei zusätzlichen nephrotoxischen Substanzen oder Medikamenten, die auch über den renalen Transporter OAT1 ausgeschieden werden (Aminoglykoside, Amphotericin B, Famciclovir, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir, IL-2).

Besondere Vorsicht gilt für die TDF-haltige Fixkombination Stribild®: Der Einsatz kommt nur für Nierengesunde mit einer GFR >90 ml in Frage. Nach der Zulassung von Genvoya® gibt es keinen Grund mehr, diese Risiken in Kauf zu nehmen und man ist gut beraten, umzustellen.

Mit der Prodrug Tenofovir-AF (TAF) werden in der Zielzelle vergleichbare Konzentrationen erreicht. Allerdings ist die Dosis geringer und die Plasmakonzentration um 90 % reduziert. Dadurch ist das Risiko einer Kumulation in der Tubuluszelle vermindert, da deutlich weniger Substanz alternativ ausgeschieden werden muss. Deshalb kann TAF bis zu einer GFR von 30 ml eingesetzt werden. In den Zulassungsstudien und bei Niereninsuffizienz besserten sich Proteinurie und tubuläre Proteinausscheidung, wenn von TDF auf TAF umgesetzt wurde (Gupta 2015). Renale Ereignisse wie Fanconi-Syndrome traten in den Zulassungsstudien nicht mehr auf. In Kohorten profitierten besonders PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion vom Wechsel von TDF auf TAF (Rieke 2018, Surial 2019). Die Auswirkungen auf den Phosphatmetabolismus sind geringer – wahrscheinlich besteht dadurch auch Vorteil hinsichtlich der Knochendichte. In den Subanalysen wurde auch für renal vulnerable Gruppen (höheres Lebensalter oder Diabetes) eine weitgehend stabile Nierenfunktion unter TAF beobachtet (Gupta 2019). PatientInnen mit einem echten Fanconi-Syndrom unter TDF dürfen auf TAF umgesetzt werden, ebenso solche mit Proteinurie oder Niereninsuffizienz bis 30 ml. Aus nephrologischer Sicht sollte TDF durch TAF ersetzt werden, dies besonders bei allen renal vulnerablen PatientInnen. Nur bei Schwangeren und Menschen mit TBC (Interaktion) gilt dies nicht ohne weiteres.

Nierenfunktion und PrEP

Eine Metaanalyse von 11 kontrollierten Studien mit 3.523 TeilnehmerInnen und einer PrEP mit TDF (entweder einzeln oder kombiniert mit FTC/3TC) fand nur selten bzw. leichte Einschränkungen der Nierenfunktion im Verlauf. In einer weiteren Kohorte mit 18.676 TeilnehmerInnen fiel die GFR vor allem bei älteren Usern und bei zuvor eingeschränkter Nierenfunktion, nicht jedoch bei jungen Nierengesunden (Schäfer 2022). Dennoch sollte wegen der renalen Risiken durch STIs oder Substanzgebrauch die Niere regelhaft mit Kreatinin, GFR und U-Stix kontrolliert werden.

Fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Dialyse und ART

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz können, sofern es die Resistenzlage erlaubt, Nieren-neutrale Lösungen" erwogen werden. Dies sind zum Beispiel Kombinationen aus geboosterten PIs und Dolutegravir oder Raltegravir, aber auch zwei geboosterte PIs, eine Kombination aus NNRTI/PI oder auch Kombinationen mit Dolutegravir oder Maraviroc. Spätestens ab einer GFR <60 ml/min sollte auf TDF verzichtet werden! Bei fortschreitender Niereninsuffizienz ist auch eine duale ART zu erwägen: Bei Dovato® (Dolutegravir/3TC) ist 3TC der limitierende Faktor, ab einer GFR <50 ist die 3TC-Dosis anzupassen. Bei Dialysepflicht stehen prinzipiell alle INSTIs, alle PIs und NNRTIs zur Verfügung. Für NRTIs muss die Dosis adaptiert werden. Die Studien zur dualen Therapie mit Darunavir+Dolutegravir, Dolutegravir+Rilpivirin und mit den Depotpräparaten Cabotegravir+Rilpivirin LA zeigen Möglichkeiten zum Einsatz auf, auch wenn zu Dialyse bislang keine Daten existieren. In Europa und ebenso in den USA muss von etwa 1.500–2.500 Menschen mit HIV und Dialyse ausgegangen werden. Die Datenlage einer adäquaten ART bei Hämodialyse ist allerdings weiterhin dünn. In einer einarmigen Studie in 26 Zentren in den USA und Europa (Eron 2019) wurden an 55 PatientInnen die Sicherheit und Wirksamkeit für Elvitegravir/c plus TAF/FTC (Genvoya®) über 48 Wochen gezeigt (Joseph 2018). Nach dem Wechsel auf Biktarvy® blieben virales Ansprechen und Verträglichkeit bestehen (Rieke 2021). Auch Darunavir/c plus TAF/FTC (Symtuza®) müsste möglich sein, es gibt aber keine Studien oder eine Zulassung. Es empfiehlt sich, STRs jeweils nach der Hämodialyse einzunehmen. Odefsey®, Descovy®, Genvoya® und Biktarvy® sind auch bei Hämodialyse zugelassen, ein Einsatz wird aber in der Fachinformation nicht empfohlen und bleibt eine Einzelfallabwägung. Wegen der Fülle an Begleitmedikamenten und potentiellen Interaktionen wäre eine Therapie ohne Cobicistat wünschenswert. Abacavir ist wegen der erhöhten kardiovaskulären Morbidität nicht geeignet. Ein sorgfältiges Monitoring von Serumkreatinin, Proteinurie, Erythrozyturie, Glukosurie und Serumphosphat ist in jedem Fall anzuraten, sofern eine Restdiurese besteht.

Hepatitis C und Niere

Das renale Parenchym exprimiert CD81- und FR-B1-Rezeptoren, die es Hepatitis C-Viren ermöglichen, an der Zelloberfläche zu binden und mittels Endozytose die Zellen der Niere zu infizieren. Tatsächlich lässt sich HCV-RNA in Mesangiumzellen, Tubulusepithel, Endothelzellen des Glomerulums und dem Tubulusapparat der Niere nachweisen. Wahrscheinlich wird über Toll-like-Rezeptoren (TLRS) und über die Bildung von Eiweißmolekülen eine Immunreaktion des Körpers ausgelöst, die ein sehr variables histopathologisches Bild auslösen kann: So finden sich in Nierenbiopsien bei Hepatitis C typischerweise Mikrodissektionen im glomerulärem Schlingenkonvolut als TLR3-Spezifität und Formen einer membrano-proliferativen Glomerulonephritis (MPGN). Besteht eine HCV-getriggerte Kryoglobulinämie (zirkulierende Proteine, die bei Kälte präzipitieren), kann dies als Vaskulitis an der Haut besonders im Bereich der Extremitäten Ulzera induzieren. Die Proteine werden an

der Niere, im Bereich der mesangialen Matrix oder den glomerulären Kapillaren angelagert und lösen eine Immunreaktion aus. Hepatitis C und Kryoglobuline können so eine „Endotheliitis" induzieren und durch anti-endotheliale Antikörper und Komplementaktivierung einen renalen Schaden anrichten, der alle Formen einer Glomerulonephritis nach sich ziehen kann: Dies sind neben der Immunkomplexglomerulonephritis die membrano-proliferative Glomerulonephritis (MPGN), die membranöse GN, die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS), die IgA-Nephritis, Formen einer fibrillären oder immuno-taktoiden Glomerulonephritis und Nierenbeteiligung im Rahmen einer Polyarteriitis nodosa (PAN). In einer Zusammenstellung von Nierenschäden (Kidder 2015) wurde als Ursache einer Nierenschädigung bei HCV in der Mehrzahl (46 %) ein chronisch tubulo-interstitieller Schaden (akut zu 25 %) gesehen, während sich die Glomerulonephritiden zu 8 % auf eine membranoproliferative, zu 4 % auf eine Minimal Change GN und zu 4 % auf eine membranöse GN verteilten.

Mit den heutigen Substanzen ist es möglich, die Hepatitis C auch bei terminaler Niereninsuffizienz zu behandeln: Die Kombination aus Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) als pangenotypische Kombination und Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) für die Genotypen 1 und 4 stehen auch bei Dialyse zur Verfügung. Beide Substanzen werden nicht renal eliminiert und nicht durch Hämodialyse entfernt, sie können normal dosiert werden (Kosloski 2016). Ribavirin, das immer wieder zu schweren Anämien geführt hat, hat dagegen heute bei Niereninsuffizienz keinen Platz mehr. Sofosbuvir (etwa in Epcula®) ist nur bis zu einer GFR von 30 ml einsetzbar und kann u.U. eine Nierenfunktion verschlechtern. Die fixe pangenotypische Salvage-Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®) ist deshalb nur bis zu einer GFR von 30 ml möglich. Darunter ist der Einsatz individuell abzuwägen.

Dosierung von ART bei Niereninsuffizienz

Es gelten die Fachinformationen. Da NNRTIs, PIs und INSTIs (auch Dolutegravir, Bictegravir und Cabotegravir) und Maraviroc fast ausschließlich hepatisch eliminiert werden, ist eine Dosisanpassung nur für NRTIs notwendig, es sei denn, es besteht gleichzeitig eine Leberinsuffizienz. Maraviroc ist bei eingeschränkter Nierenfunktion und Kombination mit einem CYP3A4-Hemmer je nach Substanz und GFR unterschiedlich zu dosieren (siehe *ART*-Kapitel). Bei Fixkombinationen (FDC) ist die am stärksten kumulierende Substanz maßgeblich, TAF-haltige FDC können zwar nur bis zu einer GFR von 30 ml eingesetzt werden, sind aber inzwischen auch an HD als Einzelfallentscheidung zugelassen (s. Tabelle). Die Substanzen Fostemsavir und Ibalizumab müssen bei Niereninsuffizienz nicht dosisadaptiert werden (vgl. Fachinformation). Einen guten Überblick gibt auch die EACS-Leitlinie: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0_final_german.pdf

Tabelle 2: An die Nierenfunktion adaptierte Dosierung von NRTIs-haltigen Präparaten

Substanz	Standarddosis	CrCl (ml/min)	Dosierung
AZT (Retrovir®)	2 x 250 oder 300 mg	>50 30–10 <10 HD	300 mg BID Keine Dosisanpassung 100 mg TID 100 mg TID
3TC (Epivir®)	1 x 300 mg oder 2 x 150 mg	>50 30–49 10–29 <10 + HD	300 mg QD 150 mg QD 100 mg QD 50–25 mg QD

Tabelle 2: An die Nierenfunktion adaptierte Dosierung von NRTIs-haltigen Präparaten (Fortsetzung)

Substanz	Standarddosis	CrCl (ml/min)	Dosierung
AZT/3TC (Combivir®)	2 x 1 Tbl	>50 <50	Standarddosis Nicht empfohlen
ABC (Ziagen®)	2 x 300 mg	>50 <30	300 mg BID Keine Dosisanpassung
AZT/3TC/ABC (Trizivir®)	2 x 1 Tbl	>50 49–<10 +HD	300/150/300 mg BID Einzelpräparate verwenden
TDF (Viread®)	1 x 245 mg	>50 30–49 10–29 <10 HD	300 mg QD 300 mg alle 48 Stunden Nicht empfohlen (300 mg alle 72–96 Stunden, falls keine Alternative) Nicht empfohlen (300 mg alle 7 Tage, falls keine Alternative) 300 mg alle 7 Tage
FTC (Emtriva®)	1 x 200 mg	>50 30–49 10–29 <10 (incl. HD)	200 mg QD 200 mg alle 48 Stunden 200 mg alle 72 Stunden 200 mg alle 96 Stunden
ABC/3TC (Kivexa®)	1 x 1 Tbl	>50 49–<10 +HD	600/300 mg QD Einzelpräparate verwenden
TDF/FTC (Truvada®)	1 x 1 Tbl	>50 30–49 <30 und HD	300/200 mg QD 300/200 mg alle 48 Stunden Einzelpräparate verwenden
RPV/DTG (Juluca®)	1 x 1 Tbl	>50 – HD	Standarddosis
TAF/FTC (Descovy®)	1 x 1 Tbl	bis zu 30 29–<10 +HD	Standarddosis Standarddosis, nach HD geben
EVG/c/TDF/FTC (Stribild®)	1 x 1 Tbl	>50 49–<10+HD	Standarddosis (nicht beginnen bei eGFR <70) Nicht verwenden
EVG/c/TAF/FTC (Genvoya®)	1 x 1 Tbl	>50–30 29–<10 +HD	Standarddosis Standarddosis, nach HD geben
RPV/TAF/FTC (Odefsey®)	1 x 1 Tbl	>50–30 29–<10 +HD	Standarddosis Standarddosis, nach HD geben
RPV/TDF/FTC (Eviplera®)	1 x 1 Tbl	>50 49–<10 +HD	Standarddosis Nicht verwenden
DTG/ABC/3TC (Triumeq®)	1 x 1 Tbl	>50 49–<10 +HD	Standarddosis Einzelpräparate verwenden
BIC/TAF/FTC (Biktarvy®)	1 x 1 Tbl	>50–30 <30 + HD	Standarddosis Keine Dosisanpassung, nach HD geben (Einzelabwägung)
DOR/TDF/3TC (Delstrigo®)	1 x 1 Tbl	>50 49–<10	Standarddosis Nicht empfohlen
DTG/3TC (Dovato®)	1 x 1 Tbl	>50 49–<10	Standarddosis Nicht empfohlen
DRV/c/TAF/FTC (Symtuza®)	1 x 1 Tbl	>30 29–<10	Standarddosis Nicht empfohlen

Jeweils Tagesdosierungen, soweit nicht anders angegeben. HD=Hämodialyse

OIs und Niereninsuffizienz

Im Folgenden ist die Behandlung der wichtigsten OI tabellarisch dargestellt.

Tabelle 3: Behandlung der Pneumocystis-Pneumonie bei Niereninsuffizienz auf der Basis 80 kg Pat.

	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Cotrimoxazol	3 x 3 oder 4 x 2 Tbl zu 960 mg p.o. oder 3 x 5–6 Amp zu 480 mg i.v	5–6 Amp zu 480 mg i.v. alle 8 h	5–6 Amp zu 480 mg i.v. alle 12 h	5–6 Amp zu 480 mg i.v. alle 24 h	HD:+ wie GFR <10: halbe Dosis nach Dialyse CAPD: keine Anpassung CAVH: wie GFR 10–50 CVVHD: wie GFR <10***
Dapson	100 mg alle 24 h	50–100 %	50 %	vermeiden	vermeiden
Atovaquon	750 mg alle 12 h	100 %**	100 %**	100 %**	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung* CAVH: (GFR <10)**
Pentamidin	4 mg/kg alle 24 h	100 %	100 % alle 24–36 h	100 % alle 48 h s. Text!	HD: (GFR <10)** CAPD: (GFR <10)** CAVH: (GFR <10)**

***Für Cotrimoxazol Hochdosis bei PCP konkret: Bei HD 3x/Woche: 15–20 mg/kg vor HD und 7–10 mg/kg nach HD – bezogen auf den Trimethoprim-Anteil in Cotrimoxazol. Bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CVVH): ggf. normale Dosierung.

Konkretes Beispiel für 80 kg: normale Nierenfunktion 5 Ampullen (je 400/80 mg) alle 6–8 Stunden. Bei GFR <30 ml/min 5–6 Ampullen (je 400/80 mg) alle 12 Stunden. Bei HD 3x/Woche 5–8 Ampullen (je 400/80 mg) alle 24 Stunden (am Dialysetag zumindest die Hälfte nach Dialyse geben). Bei CVVH(DF): 5–10 Ampullen (je 400/80 mg) alle 12 h.

Dosisfindungsstudien liegen nicht vor, *normale Dosierung empfohlen, **Dosierung wie bei GFR <10 ml/min empfohlen.

HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse, CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.
Achtung: Cotrimoxazol ist in hohen Dosen nephrotoxisch, der Einsatz ist kritisch abzuwägen und bedarf eines engen Monitorings

Tabelle 4: Behandlung der zerebralen Toxoplasmose bei Niereninsuffizienz

	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Pyrimethamin	50 mg/12 h für 2 Tage, dann halbieren	100 %	100 %	100 %	HD, CAPD oder CAVH: keine Anpassung
Clindamycin	600 mg alle 6 h	100 %	100 %	100 %	HD: keine Anpassung CAPD: (GFR <10)* CAVH: (GFR <10)* CVVHD: GFR normal
Sulfadiazin	2 g alle 6 h	vermeiden	vermeiden	vermeiden	vermeiden

* Dosisfindungsstudien existieren nicht, Dosierung wie bei GFR <10 ml/min empfohlen.
HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse, CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

Tabelle 5: Behandlung von Virusinfektionen wie CMV, HSV, VZV bei Niereninsuffizienz

Medikament	GFR normal	GFR >50 ml/min	GFR 10–50 ml/min	GFR <10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Aciclovir	5–10 mg/kg alle 8 h	5 mg/kg alle 8–12 h	5 mg/kg alle 12-24 h	2,5 mg/kg alle 24 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 6,5 mg/kg alle 24 h CVVHD: 6,5–15 mg/kg alle 24 h
Ganciclovir	5 mg/kg alle 12 h	3 mg/kg alle 12 h bei GFR 25-50 ml	3 mg/kg alle 24 h bei GFR 10–25 ml	15 mg/kg alle 24 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 3,5 mg/kg alle 24h CVVHD: 2,5 mg/kg alle 24h
Valganciclovir	900 mg alle 12 h zur Induktions-therapie	GFR 40-59 ml/min: 450 mg alle 12 h (25–39: alle 24 h 10–24: alle 48 h)		unbekannt	unbekannt
Foscavir	90 mg/kg alle 12 h	50-100 %	10–50 %	vermeiden	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: 60 mg/kg alle 48–72h CAVH: GFR 10–50
Cidofovir	5 mg/kg alle 7 Tage	100 %	0,5-2 mg/kg alle 7 Tage	vermeiden	HD: GFR 10–50 CAPD: GFR 10–50 CAVH: vermeiden
Famciclovir	250 mg alle 8 h p.o.	alle 12 h	alle 48 h	50 % alle 48 h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: ? CAVH: GFR 10–50

* Dosisfindungsstudien existieren nicht, Dosierung wie bei GFR <10 ml/min empfohlen.
HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse, CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration.

Eine gute Übersicht über den Einsatz von Medikamenten bei Niereninsuffizienz findet sich auch in den Guidelines der EACS im Kapitel Dosisanpassung von ARV in der jeweils gültigen Fassung:
https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
https://dosing.de/nierelst.php

Literatur

Ando M, Tsuchiya K, Nitta K. How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. Clin Exp Nephrol 2012,16:363–372.

Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz compared with zidovudine/ lamivudine and efavirenz in treatment naive patients: 144- week analysis. J AIDS 2008, 47: 74-78.

Bickel M, Khaykin P, Stephan C, et al. Acute kidney injury caused by tenofovir diso- proxil fumarate and diclofenac co-administration. HIV Med 2013;14:633–8.

Bonjoch A, Echeverría P, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. Antiviral Res 2012, 96:65–69.

Bonnet F, Le Marec F, Leleux O, et al. HIV patients today and 10 years ago: do they have the same needs? Results from cross-sectional analysis of ANRS CO3 Aquitaine cohort. Abstract O212, HIV Drug Therapy, Glasgow 2016.

Calza L. Renal toxicity associated with antiretroviral therapy. HIV Clin Trials 2012, 13:189–211.

Casado JL, Bañón S, Santiuste C, et al. Prevalence and significance of proximal renal tubular abnormalities in HIV-infected patients receiving tenofovir. AIDS 2016, 30: 231- 239

Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birnkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. AIDS 2007;21:1215–1218.

Carr DR, Johnson J, Wilki A,et al. Outcomes of tenofovir discontinuation among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with suspected tenofovir-associated nephrotoxicity. ID Week 2016. New Orleans, LA, USA. Poster 2183.

Choi A, Shlipak MG, Hunt P, et al. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful ART. AIDS 2009, 23: 2143-9.

Cihlar T, Ho ES, et al. Human renal organic anion transporter (hOAT 1) and ist role in nephrotoxicity of antiviral nucleoside analogs. Nucleos Nucleot Nucleic Acids 2001; 20: 641-648.

Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV- infected patients. Clin Infect Dis 2010,51: 496- 505

Crum-Cianflone N, Ganesan A, et al. Prevalence and factors associated with renal dysfunction among HIV-infected patients. AIDS Pat Care STD 2010, 24:353–360.

Daar E. et al. Phase 3 Randomized, Controlled Trial of Switching to Fixed-Dose Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) from Boosted Protease Inhibitor-Based Regimens in Virologically Suppressed Adults: Week 48 Results. Abstract # 67504 ID Week 2017, San Diego

Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. Kidney Int 2011, 80:302–309.

Day SL, Leake Date HA, Bannister A, et al. Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. J AIDS 2005; 38: 301- 4.

Del Palacio M, Romero S, Casado JL. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. AIDS Rev 2012, 14:179–187.

DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection. Lancet 2012, 379:2429-38.

Derek M, Gallant JE. Nephrotoxicity of Antiretroviral Agents: Is the List getting longer? J Infect Dis 2013, 207:1349-51.

Eron,J. Lelievre JD, Kalayjian R et al. Safety of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-1-infected adults with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: an open-label, single-arm, multicentre, phase 3b trial. Lancet HIV 2019; 6: e15–24.

Eron JJ, et al. ID Week 2020. Virtual Conference. Poster 1002

Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ, et al. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. Kidn Int 2005;67:393-403.

Gagliardini R, et al. CROI 2019. Seattle, WA, USA. Poster 693.

Gaillant JE, Brunetta J, Crofoot G, et al. Efficacy and Safety of Switching to a Single-Tablet Regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1/Hepatitis B-Coinfected Adults. J AIDS 2016; 73-294-298

Gaspar G, Monereo A, García-Reyne A, et al. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with Tenofovir. AIDS 2004, 18: 351-352.

Gaur AH, Kizito H, Prasitsueubsai W, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regim containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. Lancet HIV 2016, 3:e561-e568.

Goicoechea M, Liu S, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside transcriptase inhibitor- based therapy. J Infect Dis 2008; 197:102-108.

Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. Clin.Infect Dis 2011;53:1120-1126.

Gupta S, et al.Renal Safety of TAF vs. TDF and ABC in a Pooled Analysis of 26 Phase 2/3 Clinical Trials. AIDS 2018. Amsterdam, NL. Poster TUPEB113

Gupta S, Milla A, Brinson C, et al. 96 Week Efficacy and Safety of B/F/TAF in Treatment-Naive Adults and Adults ≥50 Years. Abstract502, CROI 2019, Boston.

Guy M, Borzomato JK, Newall RG, et al. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. Ann Clin Biochem 2009;46:468-76.

Hill A, Hughes SL, Gotham D, et al. Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxyl fumarate: Is there a true difference in efficacy and safety? J Viral Erad 2018 4: 72-79

Huhn GD, Tebas P, Galland J, et al. A Randomized, Opel-Label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Adults. J AIDS 2017, 74:193-200.

Islam F et al. HIV-infected individuals are at increased risk of renal complications over time. BMC Public Health 2012;234:1–15

Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2005, 20:743-746.

Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. AIDS 2004, 18: 1074- 76.

Izzedine H, Launday-Vacher V, Deray J. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. AIDS 2005, 19: 455-62.

Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2005, 20:743-746.

Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013, 3:1–150.

Kinai E, Hanabusa H, et al. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alcaline phosphatase levels. AIDS 2005 19:2031-2041.

Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet 2008, 40:1175-1184

Lucas, GM, Metha SH, Atta MG, et al. End stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of african-american hiv-infected and at risk- seronegative participants followed between 1988 and 2004. AIDS 2007, 2435- 2443

Malik A, Abraham P, Malik N. Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment-case report and review of literature; J Infect 2005; 51: E61-65.

Mills, A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection. Lancet Infect Dis 2016, 16:43-52.

Miro JM, Cofan F, Trullas JC, et al. Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. Curr HIV/AIDS Rep 2012;9:187-99.

Mocroft A, Kirk O, Gatell J, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. AIDS 2007;21:1119-27.

Mocroft A, et al. Incidence rates of CKD and cumulative exposure to ARVs Abstract 142, CROI 2015, Seattle.

Moreno S, Domingo P, et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 treatment-experienced patients with adverse events related to prior NRTI use. J AIDS 2006; 42: 385- 387

Moyle G, et al. Assessment of safety and efficacy of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1 infected subjects. ASSERT: 96-week results. 12th IWADR 2010

Nelson M, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of TDF for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. AIDS 2007; 21:1273-81.

Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, et al. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. Arch Intern Med 2007;167:2213-9.

Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. J AIDS 2004; 35: 269-273.

Post F, Tebas P, Clarke A, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. J AIDS 2017, 74:180-184

Rieke A, Jessen H, Pauli R, et al. Real world effects with emtricitabine/TAF versus emtricitabine/TDF based regimens in people living with HIV in a clinical cohort in Germany. Abstract P206 HIV Drug Ther Glasgow 2018.

Rieke A. et al. A daily single Tablet Regimen of Bictegravir, Tenofovir-alafinamide and Emtricitabine in virologically suppressed adults living with HIV and end stage renal disease od hemodialysis. DÖAK 2021, Poster 46813

Rieke A, et al. SFLS 2021. Hybrid Conference, Grenoble, France. Poster 44

Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013;381:735-743.

Sax P, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet 2012, 379:2439-2448

Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomized, double-blind, phase 3, noninferiority trials. Lancet 2015, 385:2606-15

Schaefer R, Amparo da Costa Leite PH, Silva R, et al. Kidney function in tenofovir disoproxil fumarate-based oral pre-exposure prophylaxis users. Lancet HIV 2022; 9:e242-253

Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. AIDS 2012, 26:867-75

Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002; 16:1257-63.

Schulz CA, et al. EACS 2019. Basel, Switzerland. Poster PE9-55

Surial B, Ledergerber B, Calmy A, et al. Renal function trajectories after switching from TDF to TAF, a nationwide cohort study, Abstract MOAB0205,10th IAS 2019, Mexico City.

Soleiman AF. Pathophysiologie und Pathodiagnostik HIV assoziierter Nierenerkrankungen, Nephro Script 2011;14: 21 – 24.

Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. Kidney Int 2002;61:195-202.

Szczech LA. Renal diseases associated with HIV infection: epidemiology, clinical course, and management. Clin Infect Dis 2001;33:115-9.

Szczech LA. HIV-related renal disease and the utility of empiric therapy: not everyone needs to be biopsied. Nat Clin Pract Nephrol 2009; 5: 20–21.

Szczech LA. HIV–Management of renal Disease 2013 available in CCO: www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Management

Verwijs R, et al. Switch to TAF or ABC Following TDF-Associated eGFR Decline. CROI 2019. Seattle, WA. Poster 694

Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. J AIDS 2010, 55:78-81.

Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. N Engl J Med 2001; 344: 1979-1984.

Winston A, Amin J, Mallon P, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2006;7:105-11.

Winston J, Deray G, Hawkins T, et al. Kidney disease in patients with HIV Infection and AIDS. Clin Infect Dis 2008; 47: 1449-1457.

Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72:58-64

Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. AIDS 2006;20:561-5.

Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, et al. Microalbuminuria. is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. J AIDS 2010, 55:73-7

Zeder A, Hilge R, Schrader S, et al. Medium-grade tubular proteinuria is common in HIV-positive patients and specifically associated with exposure to tenofovir disoproxil Fumarate. Infection 2016, 44:641–649.

24. Organtransplantation bei HIV-Infektion

CHRISTIAN HOFFMANN

Durch die längere Überlebenszeit benötigen mehr Menschen mit HIV eine Transplantation als früher; vor allem Lebern (Hepatitis C) und Nieren (Nephropathien) werden benötigt. Seit 2003 können HIV-positive Menschen nach den Richtlinien der Bundesärztekammer gemäß §16 Transplantationsgesetz „nach Prüfung aller Einzelumstände" auf Wartelisten aufgenommen werden. Einige erfolgreiche Transplantationen sind auch in Deutschland durchgeführt worden (Anadol 2012).

Schlechtere Überlebensraten von HIV-Infizierten?

Ein Argument, das vereinzelt auch heute noch gegen die Organtransplantation bei HIV-Infizierten ins Feld geführt wird, sind vermeintlich schlechtere Überlebenschancen. Große Studien und Metaanalysen haben mittlerweile gezeigt, dass die Erfolgsraten, wenn überhaupt, kaum schlechter sind als bei HIV-negativen Personen (Roland 2016, Zheng 2019). Bei 510 Nierentransplantierten HIV-Infizierten waren weder Gesamtüberleben noch Transplantat-Überleben schlechter, sofern keine HCV-Koinfektion bestand (Locke 2015). Auch bei 180 Lebertransplantationen waren die Ergebnisse gut, allerdings blieb auch hier die HCV-Koinfektion ein Risikofaktor (Locke 2016). Mit Einführung der DAAs und der damit erheblich verbesserten Hepatitis C-Therapie dürfte sich dies ändern (Manzardo 2018, Werbel 2019). Simultantransplantationen von Niere und Leber (Ballarin 2008, Di Benedetto 2011) sind inzwischen beschrieben, ebenso zahlreiche Re-Transplantationen (Agüero 2016). Auch Personen mit hepatozellulärem Karzinom können transplantiert werden – ihre Aussichten sind nicht wesentlich schlechter als bei HIV-negativen HCC.
Ausschlusskriterien für eine Transplantation sind in den meisten Ländern CD4-Zellzahlen unter 200/µl bei Nieren- bzw. unter 100/µl bei Lebertransplantation sowie eine nicht kontrollierte Viruslast (Trullas 2011). AIDS-Erkrankungen gelten, abgesehen von einer PML, meist nicht als Ausschlusskriterium.

Reinfektion des Transplantats bei HBV und HCV

Eine HCV-Koinfektion blieb nach Lebertransplantation lange ein unabhängiger Faktor für ein schlechteres Überleben (Locke 2016). Mit den DAAs, die auch nach Transplantation sehr erfolgreich und problemlos eingesetzt werden können, wird sich dies ändern – die Ansprechraten sind genau so gut, für Glecaprevir/Pibrentasvir gibt es eine größere prospektive Studie (Reau 2018). Auch für HIV-Koinfizierte gibt es bereits Daten (Campos-Varela 2016, Manzardo 2018, Werbel 2019).
Bei HBV wird meist mit Immunglobulinen und 3TC behandelt. In der Regel kann so – anders als bei HCV – eine Reinfektion verhindert werden. Etwaige 3TC-Resistenzen können durch Nukleos(t)idanaloga wie Tenofovir oder Entecavir meist suffizient behandelt werden (Tateo 2009, Coffin 2010).

Verschlechtern Immunsuppressiva die Immunlage?

Chirurgische Komplikationen sind mit HIV-Infektion kein größeres Problem als sonst (Harbell 2012) – häufig werden daher die Gefahren einer immunsuppressiven Therapie betont. Die Befürchtungen richten sich besonders auf Herpesviren (CMV, EBV, HSV, HHV-8), da diese Erreger bzw. ihre Reaktivierungen sowohl HIV-Infizierten als auch Transplantierten gefährlich werden können. In neueren Kohorten wurde

dies bislang nicht bestätigt (Teicher 2015). Laboruntersuchungen zeigen überdies, dass Immunsuppressiva gut toleriert werden. In einer placebokontrollierten Studie mit niedrig-dosiertem Cyclosporin A (2 x 2 mg/kg CsA/die) an asymptomatischen HIV-PatientInnen zeigte sich kein negativer Einfluss auf CD4- und CD8-Zellen sowie antigenspezifische Immunantworten (Calabrese 2002). Mycophenol (Cellcept®), das bei Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation eingesetzt wird, wird von Menschen mit HIV ebenfalls gut vertragen. Kommt es zu einer Abstoßungsreaktion, kann wie bei HIV-negativen Personen auch Thymoglobulin versucht werden, um die Reaktion zu unterdrücken. Allerdings kommt es unter Thymoglobulin zu lang anhaltenden CD4-Zell-Abfällen, die in einer kleinen Studie zu vermehrten Infektionen führten (Carter 2006). Wahrscheinlich sind auch CTLs reduziert, was Reaktivierungen von EBV-Infektionen zur Folge haben könnte (Gasser 2009).

Immunsuppressiva und ART – cave Interaktionen?

Ein beherrschbares Problem sind die Interaktionen zwischen Immunsuppressiva und antiretroviraler Therapie. Die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus werden über das Cytochrom-p450-Enzym CYP3A4 metabolisiert, weshalb vor allem mit PIs erhebliche Spiegeländerungen (meist Erhöhungen) möglich sind. Auch bei Rapamycin sind relevante Interaktionen wahrscheinlich (Krown 2012).
Es ist möglichst ein INSTI-basiertes Regime ohne Booster zu verwenden, für Raltegravir gibt es die meisten Daten (Azar 2016). Ein Ab-, Um- oder Wiederansetzen einer ART darf nur unter engmaschigen Spiegelkontrollen und in interdisziplinärer Zusammenarbeit geschehen!

Andere Organe: Herz, Lunge, Pankreas, Cornea

Im Juni 2003 sorgte ein Artikel im New England Journal of Medicine für Aufsehen (Calabrese 2003). Ungewöhnlich war die AutorInnenliste: als Letztautor fungierte Dr. Zackin, der mit einem Team aus Cleveland/USA die erste erfolgreiche Herztransplantation der Welt bei einem AIDS-Patienten beschrieb, nämlich seine eigene. Diverse weitere, erfolgreiche Herztransplantationen wurden inzwischen publik, allerdings gibt es weiterhin Aufklärungsbedarf unter Herztransplanteuren (Uriel 201, Agüero 2016). Auch über Corneatransplantationen (Vincenti 2002), Lungentransplantation (Bertani 2009, Kern 2014) oder kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation gibt es Fallberichte (Toso 2003, Morabito 2016). Obwohl die Daten jeweils spärlich sind, wird davon ausgegangen, dass HIV-Infizierte bei Organtransplantationen keine schlechteren Aussichten haben als HIV-negative Personen (Blumberg 2019).

HIV zu HIV

Angesichts des Organmangels werden gerade in jüngster Zeit zunehmend auch „HIV zu HIV"-Ansätze geprüft, in denen HIV-Infizierte die Organe von anderen Infizierten erhalten (Fulco 2015, Boyarsky 2019, Lushniak 2022). In einer prospektiven, multizentrische Pilotstudie wurden zwischen 2016 und 2019 wurden insgesamt 24 solcher Transplantationen durchgeführt. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 83 %. Die Überlebensraten der Betroffenen und der Transplantate war besser als in früheren Kohorten, allerdings wurden einige Infektionen und Krebserkrankungen beobachtet (Durand 2022).

Transplantation praktisch

Bewährt hat sich die direkte Kontaktaufnahme zu einem größeren Transplantationszentrum, das Erfahrung mit HIV hat (z.B. Bonn, Essen, Hamburg, Heidelberg). Hauptaufgabe des HIV-Schwerpunkts ist es, dafür zu sorgen, dass die Viruslast der Betroffenen unter der Nachweisgrenze ist und somit das Infektionsrisiko zu minimieren. Es gilt aber auch: feste AnsprechpartnerInnen suchen, nachhaken, informieren! Noch immer sind einige Transplantationszentren über den letzten Stand der Fortschritte in der HIV-Therapie nicht im Bilde. Im Bedarfsfall ist die Deutsche Transplantationsgesellschaft behilflich, Kontakt über http://www.d-t-g-online.de/

Literatur

Agüero F, Castel MA, Cocchi S, et al. An Update on Heart Transplantation in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Am J Transplant 2016, 16:21-8.

Agüero F, Forner A, Manzardo C, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2016, 63:488-98.

Agüero F, Rimola A, Stock P, et al. Liver Retransplantation in Patients With HIV-1 Infection: An International Multicenter Cohort Study. Am J Transplant 2016, 16:679-87.

Anadol E, Beckebaum S, Radecke K, et al. Orthotopic liver transplantation in human-immunodeficiency-virus-positive patients in Germany. AIDS Res Treat. 2012;2012:197501..

Azar MM, Malinis MF, Moss J, et al. Integrase strand transferase inhibitors: the preferred antiretroviral regimen in HIV-positive renal transplantation. Int J STD AIDS. 2016 May 18.

Bertani A, Grossi P, Vitulo P, et al. Successful lung transplantation in an HIV- and HBV-positive patient with cystic fibrosis. Am J Transplant 2009, 9:2190-6.

Blumberg EA, Rogers CC, et al. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019, 33:e13499.

Boyarsky BJ, Bowring MG, Shaffer AA, et al. The future of HIV Organ Policy Equity Act is now: the state of HIV+ to HIV+ kidney transplantation in the United States. Curr Opin Organ Transplant 2019, 24:434-440.

Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. N Engl J Med 2003, 348:2323-8.

Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:359-362.

Campos-Varela I, Moreno A, Morbey A, et al. Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation in HIV infected patients using sofosbuvir-based therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43:1319-29.

Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6: 753-60.

Coffin CS, Stock PG, Dove LM, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfected transplant recipients. Am J Transplant 2010, 10:1268-75.

Di Benedetto F, D'Amico G, De Ruvo N, et al. Combined liver-kidney transplantation in patients infected with human immunodeficiency virus.Transpl Infect Dis 2011,13:501-6.

Durand CM, Florman S, Motter JD, et al. HOPE in action: A prospective multicenter pilot study of liver transplantation from donors with HIV to recipients with HIV. Am J Transplant 2022, 22:853-864.

Fulco PP. HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation. N Engl J Med 2015;372:2069-70.

Gasser O, Bihl F, Sanghavi S, et al. Treatment-dependent loss of polyfunctional CD8+ T-cell responses in HIV-infected kidney transplant recipients is associated with herpesvirus reactivation. Am J Transplant 2009, 9:794-803.

Harbell J, Fung J, Nissen N, et al. Surgical complications in 275 HIV-infected liver and/or kidney transplantation recipients. Surgery 2012, 152:376-81.

Kern RM, Seethamraju H, Blanc PD, et al. The Feasibility of Lung Transplantation in HIV-Seropositive Patients. Ann Am Thorac Soc 2014, 11:882-9.

Krown SE, Roy D, Lee JY, et al. Rapamycin with antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012, 59:447-54.

Locke JE, Durand C, Reed RD, et al. Long-term Outcomes After Liver Transplantation Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Recipients. Transplantation 2016, 100:141-6.

Locke JE, Mehta S, Reed RD, et al. A National Study of Outcomes among HIV-Infected Kidney Transplant Recipients. J Am Soc Nephrol 2015, 26:2222-9.

Lushniak SA, Durand CM. Donors with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus for solid organ transplantation: what's new. Curr Opin Infect Dis 2022, 35:321-329.

Manzardo C, Londoño MC, Castells L, et al. Direct-acting antivirals are effective and safe in HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients who experience recurrence of hepatitis C: A prospective nationwide cohort study. Am J Transplant 2018, 18:2513-2522

Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. Transplantation 2008;85:359-68.

Morabito V, Grossi P, Lombardini L, et al. Solid Organ Transplantation in HIV+ Recipients: Italian Experience. Transplant Proc 2016, 48:424-30.

Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 2018 Apr 19.

Roland ME, Barin B, Huprikar S, et al. Survival in HIV-positive transplant recipients compared with transplant candidates and with HIV-negative controls. AIDS 2016, 30:435-44.

Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfected patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. AIDS 2009, 23:1069-76.

Teicher E, Boufassa F, Vittecoq D, et al. Infectious complications after liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients. Transpl Infect Dis 2015, 17:662-70.

Toso C, Berney T, Oberholzer J, et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. Am J Transplant 2003, 3:631-3.

Trullàs JC, Barril G, Cofan F, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. AIDS Res Hum Retroviruses 2008, 24:1229-35.

Uriel N, Nahumi N, Colombo PC, et al. Advanced heart failure in patients infected with human immunodeficiency virus: Is there equal access to care? J Heart Lung Transplant. 2014 May 9

Vincenti A, Meini M, Donati D, et al. Corneal transplantation in a patient with AIDS. Abstract A10163, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona

Werbel WA, Durand CM. Solid Organ Transplantation in HIV-Infected Recipients: History, Progress, and Frontiers. Curr HIV/AIDS Rep 2019, 16:191-203.

Zheng X, Gong L, Xue W, et al. Kidney transplant outcomes in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. AIDS Res Ther 2019, 16:37.

25. HIV-assoziierte Thrombozytopenie

HEINZ-AUGUST HORST

Die Thrombozytopenie ist eine der häufigsten hämatologischen Komplikationen der HIV-Infektion. Ohne ART nimmt die Häufigkeit mit der Dauer der Infektion deutlich zu (Heyward 1988), und es wurden kumulative Inzidenzen über 10 Jahre von bis zu 45 % beschrieben (Eyster 1993). Zu einer signifikanten Häufung von Thrombozytopenien kommt es auch während Therapiepausen und zwar auch bei zuvor normalen Thrombozytenzahlen (Bouldouyre 2009). Thrombozytopenien bei HIV sind zumeist mild – Werte unter 30.000/µl wurden bei weniger als 10 % beobachtet (Vannappagari 2011). In Einzelfällen kann es auch im Rahmen der Immunrekonstitution zur Erstmanifestation kommen (Quach 2012). Der HIV-assoziierten Thrombozytopenie liegen vor allem zwei Mechanismen zugrunde: Einerseits ein vermehrter, immunologisch bedingter Abbau der Thrombozyten, andererseits eine verminderte Produktion durch Megakaryozyten. In frühen Infektionsstadien ist es vor allem der gesteigerte Abbau, bei fortgeschrittener HIV-Infektion ist es die Kombination beider Mechanismen (Najean 1994, Cines 2009).

Klinik

Meistens treten allenfalls leichte Schleimhautblutungen wie Petechien, Ekchymosen, Gingivablutungen oder Epistaxis auf. Ernste gastrointestinale oder intrazerebrale Blutungen sind selten und werden nur bei Thrombozytenwerten unter 30.000/µl beobachtet. Für das Blutungsrisiko spielt aber möglicherweise nicht nur die Thrombozytenzahl, sondern auch deren Funktion eine wichtige Rolle (Middelburg 2016). Im Gegensatz zu PatientInnen mit einer ITP bestehen oft eine mäßige Splenomegalie und vergrößerte Lymphknoten. Spontane Remissionen wurden in 10–20 % und vor allem bei leichten Fällen beschrieben (Walsh 1985, Abrams 1986).

Diagnose

Die HIV-assoziierte Thrombozytopenie ist eine wiederholt bestätigte isolierte Thrombozytopenie mit Werten von unter 100.000/µl. Die Thrombozyten weisen oftmals eine erhöhte Größenvarianz auf. Im Knochenmark ist die Häufigkeit der Megakaryozyten normal bis gesteigert. Differentialdiagnostisch ist u. a. eine EDTA-induzierte Pseudo-Thrombozytopenie ebenso auszuschließen wie eine durch myelotoxische Medikamente, Drogen, CMV oder atypische Mykobakterien (MAC) ausgelöste Knochenmarkschädigung. Eine Übersicht über Arzneistoffe, die medikamentenassoziierte Thrombozytopenien auslösen können, findet sich unter https://ouhsc.edu/platelets/ditp.html. Das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist mit HIV wahrscheinlich erhöht (Thompson 2007). In Einzelfällen treten Thrombozytopenien auch unter ART auf (Lebensztejn 2002, Camino 2003). Tabelle 1 gibt einen Überblick zu wesentlichen Ursachen von Thrombozytopenien. Wichtig ist die Abgrenzung gegenüber der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und dem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS), zwei ebenfalls bei HIV vermehrt auftretende, lebensbedrohliche Erkrankungen, die mit einer nicht-immunologisch bedingten peripheren Thrombozytendestruktion einhergehen. Auch bei Leberinsuffizienz (Hepatitis C!) sind die Thrombozyten häufig erniedrigt.

Tabelle 1: Ursachen für Thrombozytopenien (außer HIV, Auswahl aus Matzdorff 2021)

Pseudo-Thrombozytopenie
Toxische Knochenmarkschädigung durch Medikamente (z. B. TMP-SMX, Rifampicin oder Ethambutol), Drogen, Strahlung
Infektionen wie HCV, Helicobacter pylori, CMV, MAC, COVID-19
Malignome wie chronische lymphatische Leukämie, hochmaligne Lymphome
Immunologisch: Lupus erythematodes, Immunthyreoiditis, Evans-Syndrom, Heparin
Weitere Ursachen: HUS, TTP, Hypersplenismus, Impfungen

Therapie

Die Erstlinientherapie basiert auf zwei Prinzipien: ART und bei schweren Formen auf einer zusätzlichen Immunsuppression mit Steroiden – in Anlehnung an die Empfehlungen amerikanischer (Neunert 2018) und nationaler (Matzdorff 2021) Fachgesellschaften. Bei Versagen der Erstlinientherapie können eine Splenektomie, Rituximab oder Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs) indiziert sein. Nach erfolgreicher Therapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie sind therapiebedürftige Rezidive in mehr als der Hälfte der Fälle zu erwarten (Ambler 2012).

Tabelle 2: Therapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie

Klinische Situation	Therapie
Asymptomatisch und Thrombozyten >30.000/µl	ART
Thrombozyten <30.000/µl oder Thrombozyten <50.000/µl und deutliche Schleimhautblutungen	ART plus Erstlinientherapie: Kortikosteroide Folgetherapie(n)*: Immunglobuline, Splenektomie, Rituximab, TRAs, Azathioprin
Bedrohliche Blutungen	Thrombozytentransfusion und Kortikosteroide, evtl. zusätzlich Immunglobuline

* Die Folgetherapie bei Kortikosteroid-Versagen beruht auf Erfahrung, da kaum Daten prospektiver randomisierter Studie vorliegen (Vesely 2004).

ART: führt in den meisten Fällen innerhalb von drei Monaten zu einer Erholung der Thrombozytenzahl (Arranz Caso 1999). Der Effekt ist unabhängig von den verwendeten Substanzen und der Höhe der Thrombozyten bei Therapiebeginn (Arranz Caso 1999). Zu beachten ist, dass während antiretroviraler Therapiepausen häufig Thrombozytopenien auftreten, insbesondere bei vorangegangener Thrombozytopenie (Ananworanich 2003). Eine über ART hinausgehende Therapie ist indiziert bei unter 30.000 Thrombozyten/µl sowie bei unter 50.000 Thrombozyten/µl und gleichzeitig ausgeprägten Schleimhautblutungen oder Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus oder peptischen Ulzera (George 1996).

Kortikosteroide: sind der Standard in der Initialtherapie. Unter 0,5–1,0 mg/kg Predniso(lo)n wird in 60–90 % ein wesentlicher Thrombozytenanstieg erreicht (Abrams 1986). Nach einem Ansprechen, das innerhalb weniger Tage zu erwarten ist, sollte die Anfangsdosis über 2–4 Wochen weitergeführt und dann abhängig von der Thrombozytenzahl, die möglichst über 60.000/µl liegen sollte, zügig ausgeschlichen werden. Die Therapie sollte nicht länger als 6 Wochen dauern (Provan 2019, Matzdorff 2021). Bei lebensbedrohlichen Blutungen empfehlen wir höhere Dosen (1 g Methylprednisolon/Tag für 3 Tage mit dann stufenweiser Dosisreduktion). Eine Alternative, insbesondere bei schlechtem Immunstatus, ist die kurzfristige Gabe von

hochdosiertem Dexamethason. Nach 4 Tagen mit 40 mg Dexamethason/Tag ließ sich bei nicht HIV-infizierten PatientInnen mit Thrombozytopenie in 85 % ein Ansprechen erreichen. Nur 50 % hatten innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv (Cheng 2003). Nach vier in jeweils 14tägigem Abstand gegebenen Zyklen dieser Dexamethasontherapie wurde in 74 % ein Ansprechen für mindestens 8 Monate erzielt (Mazzucconi 2007). Retrospektive Studien an HIV-negativen PatientInnen mit ITP weisen bei längerer Steroidgabe auf eine erhöhte Rate auch fataler Infektionen hin (Godeau 2007).

Polyvalente Immunglobuline: werden in einer Dosis von 1 g/kg/Tag für 1–2 Tage eingesetzt bei fehlendem Ansprechen bzw. Kontraindikationen für Kortikosteroide oder bei bedrohlichen Blutungen. Die Ansprechrate liegt bei etwa 60 %. Ohne Erhaltungstherapie fallen die Thrombozyten jedoch meist nach wenigen Wochen wieder ab und erreichen nach etwa einem Monat das Ausgangsniveau (Godeau 2007).

Splenektomie: ist effektiv, auch nach Versagen einer Kortikosteroid- und Immunglobulin-Therapie. Die Thrombozytenzahl steigt in der Regel innerhalb der ersten postoperativen Woche an, oft auch auf Normwerte (Ravikumar 1989). Die befürchtete zusätzliche Schwächung des Immunsystems wurde in einer Langzeitbeobachtung nicht beobachtet (Oksenhendler 1993). Langfristige Komplikationsrisiken sind jedoch gut dokumentiert und dürften einer der Gründe für die insgesamt geringe Akzeptanz dieses Eingriffs sein (Lambert 2017). Zur Prophylaxe lebensbedrohlicher bakterieller Infekte wird die Impfung gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und Meningokokken spätestens zwei Wochen vor Splenektomie empfohlen (George 1996). Das Impfansprechen ist jedoch bei CD4-Zellzahlen unterhalb von 400/µl unsicher (Greub 1996). Eine Splenektomie sollte daher nur in Einzelfällen bei therapieresistenter schwerer Thrombozytopenie und nach einer Beobachtungszeit von möglichst nicht weniger als 12 Monaten erfolgen (Provan 2019).

Rituximab: Auch der CD20-Antikörper Rituximab wurde erfolgreich bei der HIV-assoziierten Thrombozytopenie eingesetzt (Ahmad 2004) und stellt eine Alternative zur Splenektomie dar. Insbesondere bei niedriger CD4-Zellzahl (<100/µl) sollte der Einsatz sorgfältig abgewogen werden, da Rituximab möglicherweise die Infektanfälligkeit erhöht. Bei HIV-negativen PatientInnen wurden fatal verlaufende progressive multifokale Leukoenzephalopathien beobachtet (Carson 2009). In einer Literaturübersicht zur klinischen Wirksamkeit bei HIV-negativen PatientInnen (Alter über 15 Jahre) mit ITP fand sich ein Ansprechen (Thrombozyten >50.000/µl) von über 60 %. Der Thrombozytenanstieg trat gewöhnlich nach 3–8 Wochen ein und hielt für 2–48 Monate an (Arnold 2007). Ein Langzeiteffekt wird von anderen Studien jedoch infrage gestellt (Ghanima 2015).

Thrombozytensubstitution: Da der vermehrte Thrombozytenabbau ein wesentlicher Mechanismus der HIV-assoziierten Thrombozytopenie ist, ist eine Substitution nur in Ausnahmesituationen wie einer lebensbedrohlichen Blutung sinnvoll. Gleichzeitig werden Kortikosteroide und/oder Immunglobuline gegeben. Substituiert werden sollte auch vor geplanter Splenektomie, wenn die Thrombozytenwerte trotz adäquater Therapie unter 10.000/µl liegen.

Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs): Eine Behandlungsmöglichkeit bei Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf Steroide bieten TRAs, die sich durch ein relativ günstiges Sicherheitsprofil mit fehlendem immunsuppressivem Effekt auszeichnen (Neunert 2018). Sie zeigen eine Wirksamkeit auch nach Splenektomie. Unter TRAs wird eine Thrombozytenzahl von 50–150/µl angestrebt (Matzdorff 2021). Mit subkutanen Gaben des Peptids Romiplostim konnte in Phase III-Studien an HIV-negativen PatientInnen ein Anstieg der Thrombozytenzahl in 88 % (nicht-splenektomiert) und 79 % (splenektomiert) erreicht werden. Ein dauerhafter Anstieg wurde

in 56 % bzw. 38 % beobachtet (Kuter 2008). Die Dosierung beträgt zunächst 1 µg/kg s. c. einmal wöchentlich, dann 1-10 µg/kg s. c. einmal wöchentlich, angepasst an die Plättchenzahl. Mit einem Wirkeintritt ist nach 7-10 Tagen zu rechnen. Eine Ansprechrate von über 80 % wurde auch unter dem „Small-Molecule" Eltrombopag gesehen, das den Vorteil der oralen Einnahme hat (Bussel 2007). Einnahmerestriktionen für Antazida, Milchprodukte und polyvalente Kationen (Fe, Ca, Mg) sind allerdings zu bedenken. Die Dosierung beträgt zunächst einmal täglich 50 mg p. o. (bei ITP im Zusammenhang mit Hepatitis C und bei asiatischer Abstammung 25 mg einmal täglich), dann täglich bis 75 mg, angepasst an die Plättchenzahl. Mit einem Wirkeintritt ist ebenfalls nach 7–10 Tagen zu rechnen. Nach Versagen anderer Therapien wurde für beide Moleküle ein positiver Effekt auf HIV-assoziierte Thrombozytopenien gezeigt (Quach 2012, Vishnu 2015). Bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren ist zu berücksichtigen, dass für Eltrombopag eine um 17 % verminderte Plasma-AUC beschrieben wurde (Wire 2012). Systematische Untersuchungen bei HIV-assoziierten Thrombozytopenien stehen aus, ebenso aussagekräftige Ergebnisse zu anhaltenden Remissionen nach Ende einer Therapie mit TRAs (Neunert 2018). Als Nebenwirkung wird für Eltrombopag u.a. auf ein erhöhtes Thromboembolierisiko sowie auf mögliche Leberschäden bei chronischen Lebererkrankungen hingewiesen (Vishnu 2015). Auch eine Faservermehrung im Knochenmark wurde unter TRAs beobachtet (Lambert 2017).

Mit Avatrombopag wurde von der EMA ein weiterer TRA zugelassen. Für die Wirksamkeit bei HIV-assoziierter Thrombozytopenie liegen aber bisher noch keine ausreichenden Daten vor.

SYK-Inhibitoren: Fostamatinib ist der erste zugelassene SYK-Inhibitor (Spleen Tyrosine Kinase). Die Zulassung erfolgte zur Behandlung der chronischen ITP bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. Ausreichende Daten bei HIV-assoziierten Thrombozytopenien fehlen bisher.

Interferon-α: Die Wirksamkeit gegenüber Placebo (Dosis 3 Mio IE 3 x/Woche) konnte in einer kleinen doppelblind randomisierten Studie an 15 Patienten mit HIV-assoziierter Thrombozytopenie nachgewiesen werden (Marroni 1994). Ein signifikanter Anstieg wurde nach drei Wochen beobachtet. Die Thrombozytenwerte fielen allerdings nach Therapieende wieder auf die Ausgangswerte ab. Nebenwirkungen sind u. a. grippeähnliche Symptome und – seltener – Zytopenien.

Weitere Optionen: Es wurde über eine Vielzahl weiterer Behandlungsmöglichkeiten der ITP wie Danazol und Mycophenolat berichtet (Übersicht in Matzdorff 2021). Die Fallzahlen sind jedoch zumeist klein und der Effekt nicht gesichert.

Literatur

Abrams DI, Kiprov D, Goedert JJ, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type III and development of the AIDS in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia. Ann Intern Med 1986; 104: 47-50.

Ahmad HN, Ball C, Height SE, Rees DC. Rituximab in chronic, recurrent HIV-associated immune thrombocytopenia. Br J Heamatol 2004; 127: 607-608.

Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2003; 37: 723-5.

Ambler KLS, Vickars LM, Leger CS, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. Adv Hematol 2012; 2012: 1-6.

Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 2007; 146: 25-33.

Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy HAART on thrombocytopenia in patients with HIV infection. N Engl J Med 1999; 341: 1239-40.

Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 52: 531-7.

Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007; 357: 2237-47.

Camino N, Núñez M, Blanco F, et al. Indinavir-induced thrombocytopenia. AIDS Patient Care STD 2003; 17: 103-4.

Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009; 113: 4834-40.

Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. NEJM 2003; 349: 831-6.

Cines DB, Liebman H, Stasic R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. Semin Hematol 2009;46, Suppl 2: 2-14.

Eyster ME, Rabkin CS, Hilgartner MW, et al. HIV-related conditions in children and adults with hemophilia: rates, relationship to CD4 counts, and predictive value. Blood 1993; 81: 828-34.

George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.

Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet 2015; 385: 1653-61.

Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Hematol 2007; 14: 535-56.

Greub G, Erard P, von Overbeck J. HIV infection and splenectomy: 3 cases and literature review. Schweiz Med Wochschr 1996; 126: 1524-9.

Heyward WL, Curran JW: The epidemiology of AIDS in the US. Sci Am 1988; 259: 72-81.

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 395-403.

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129: 2829-35.

Lebensztejn DM, Kaczmarski M. Lamivudine-associated thrombocytopenia. AJG 2002; 97: 2687-8.

Matzdorff A, Holzhauer S, Kühne T, et al. Immunthrombozytopenie (ITP). https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html

Marroni M, Gresele P, Landonio G, et al. Interferon-a is effective in the treatment of HIV-1-related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective placebo-controlled double-blind trial. Ann Intern Med 1994; 121: 423-9.

Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood 2007; 109: 1401-7.

Middelburg RA, Carbaat-Ham JC, Hesam H, Ragusi MA, Zwaginga JJ. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk. Hematology. 2016; 21: 549-51.

Najean Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. J Lab Clin Med 1994; 123: 415-20.

Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update: Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 30: 568-75.

Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S. Splenectomy is safe and effective in HIV-related immune thrombocytopenia. Blood 1993; 82: 29-32.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Advances 2019; 3: 3780-817.

Quach H, Lee LY, Smith B, Korman T, Woolley IJ. Successful use of eltrombopag without splenectomy in refractory HIV-related immune reconstitution thrombocytopenia. AIDS 2012; 26: 1977-9.

Ravikumar TS, Allen JD, Bothe A Jr, Steele G Jr. Splenectomy. The treatment of choice for HIV-related immune thrombocytopenia? Arch Surg 1989; 124: 625-8.

Thompson GR 3rd, Lawrence VA, Crawford GE. HIV infection increases the risk of heparin-induced thrombocytopenia. Clin Infect Dis 2007; 45:1393-6.

Vannappagari V, Nkhoma ET, Atashili J, Laurent SS, Zhao H. Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Platelets. 2011; 22: 611-8.

Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. Ann Intern Med 2004; 140: 112-20.

Vishnu P, Aboulafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. Br J Haematol 2015; 171: 695-709.

Walsh C, Krigel R, Lennette F, Karpatkin S. Thrombocytopenia in homosexual patients. Prognosis, response to therapy, and prevalence of antibody to the retrovirus associated with AIDS. Ann Intern Med 1985; 103: 542-5.

Wire MB, McLean HB, Pendry C, Theodore D, Park JW, Peng B. Assessment of the pharmacokinetic interation between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 2846-51.

26. HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen

STEFAN ESSER

Im Vergleich zur Normalbevölkerung entwickeln HIV-Infizierte häufiger Dermatosen (Tan 2018). Haut- und Schleimhautbefunde sind bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion und der Ermittlung des klinischen Stadiums richtungsweisend und manifestieren sich in Abhängigkeit von der Immundefizienz (Schöfer 1991, Esser 2021). Erkrankungen mit Haut- oder Schleimhautbeteiligung können oft durch eine einfache Inspektion diagnostiziert werden. Im Verlauf treten typische Marker-Erkrankungen an Haut und Schleimhäuten auf: Während der akuten HIV-Infektion wird häufig ein Exanthem beobachtet. Im klinischen CDC-Stadium B werden orale und vulvovaginale Candidosen, Herpes zoster, orale Haarleukoplakie, Carcinoma in situ der Zervix und bazilläre Angiomatose diagnostiziert. Viele AIDS-definierende Erkrankungen entwickeln auch Manifestationen an Haut und Schleimhäuten. Bei unbehandelten HIV-Infizierten ist das Kaposi-Sarkom die häufigste AIDS-definierende Neoplasie. Etwa 10 % der HIV-Erstdiagnosen werden aufgrund Veränderungen an Haut oder Schleimhäuten gestellt (Itin 2008).

Die „HIV Indicator Diseases Across Europe Study" (HIDES) zeigte bei Menschen mit Geschlechtskrankheiten (siehe *STD*-Kapitel) und bestimmten Hauterkrankungen wie z. B. seborrhoischer Dermatitis und Mononukleose-artigen Exanthemen eine hohe HIV-Prävalenz (Chatzikokkinou 2008, Sullivan 2013). Bei Indikatorerkrankungen sollte deshalb ein HIV-Test angeboten werden.

Das Spektrum hat sich durch die antiretrovirale Therapie erheblich verändert: Kaposi-Sarkome und opportunistische Infektionen wie z. B. Candida-Infektionen (Friedman-Kien 1981, Gottlieb 1981) sind seltener geworden, während Arzneimittelnebenwirkungen, epitheliale Tumore sowie STDs zunehmen (Hartmann 2019, Esser 2021). Vor allem bei fortgeschrittener Immunschwäche kann nach Einleitung einer ART ein Immunrekonstitutionssyndrom auftreten. Dabei können sich opportunistische Infektionen an Haut und Schleimhäuten demaskieren, aber auch Dermatosen exazerbieren.

Haut und Schleimhäute haben ein eigenständiges Immunsystem. Die Immundefizienz erlaubt selbst harmlosen Saprophyten die Penetration in tiefere Gewebeschichten, was z. B. Follikulitiden verursacht. Trockene Haut, chronischer Juckreiz, Exazerbation einer atopischen Dermatitis und Prurigo nodularis sind bei bis zu 38 % der Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, prävalent (Rudikoff 2002, Coates 2019). Es werden häufiger Wund- und Weichteilinfektionen, Pyodermien sowie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Infektionen beobachtet (Burkey 2008, Imaz 2010). Neben häufigen Dermatosen (orale Candidose, Herpes zoster, seborrhoisches Ekzem) werden bei Immundefizienz Erkrankungen diagnostiziert, die sonst selten sind, darunter kutane Kryptokokkose, bazilläre Angiomatose, orale Haarleukoplakie oder Infektionen mit *Talaromyces marneffei* (Esser 2021).

Ein funktionsfähiges zelluläres Immunsystem kann vor der Entwicklung von Neoplasien schützen. Je länger eine zelluläre Immunschwäche besteht, umso wahrscheinlicher entwickeln sich an Haut und Schleimhäuten maligne Tumoren. Krebserkrankungen treten bei HIV-PatientInnen häufiger auch schon in jüngeren Lebensjahren auf (Yarchoan 2018). Verschiedene Kohorten weltweit beobachten ein erhöhtes Risiko sowohl für Basalzellkarzinome als auch für kutane Plattenepithelkarzinome (Silverberg 2013, Omland 2018, Coates 2019), während neuere Daten zur Inzidenz von Melanomen widersprüchlich sind (Coates 2019, Facciola 2020).

Niedrige CD4-Zellzahlen erhöhen das Risiko. Onkogene Viren und Immundefizienz erhöhen das Risiko für Kaposi-Sarkome (HHV-8), Non-Hodgkin-Lymphome (EBV, HHV-6 und HHV-8) sowie Zervix- und Analkarzinome (High-Risk HPV-Typen) (Esser 1998, Hartmann 2019, Clifford 2021). Trotz ART nehmen HPV-assoziierte Erkrankungen weiter zu. Neben der bereits etablierten kolposkopischen Früherkennung von Zervixkarzinomen sind aufgrund der steigenden Inzidenz von Analkarzinomen bei HIV-Infizierten auch regelmäßige proktologische Früherkennungsuntersuchungen indiziert (Esser 2015, Clifford 2021). Präkanzerosen sollten frühzeitig entfernt werden. Screening und die frühzeitige Behandlung von HPV-assoziierten Läsionen reduziert die Inzidenz von Analkarzinomen (Revollo 2020, Palefsky 2022). Durch Polyomaviren verursachte Merkelzellkarzinome sind außerordentlich selten, aber möglicherweise ebenfalls häufiger (Wieland 2011). Auf regelmäßige Hautkrebsscreenings mittels Auflichtmikroskopie (Burgi 2005) sollte geachtet werden.

Dermatologische Untersuchung und Behandlung

Regelmäßige Inspektionen der gesamten Hautoberfläche, der Schleimhäute des Mundes, des Genitale und der Analregion sowie Palpationen der Lymphknoten sind einfach durchführbar. Erkrankungen der Haut und Schleimhäute verlaufen bei HIV-Infizierten oft schwerer, schneller und therapierefraktär (Ameen 2010); auch das Keimspektrum ist ungewöhnlich (Imaz 2010). Deshalb sollte schon vor Behandlungen Material für die Erregerdiagnostik gewonnen werden. Bei unklaren Befunden und ulzerierenden Dermatosen ist stets eine Stanzbiopsie zu entnehmen.
Weil Standardbehandlungen aufgrund fortgeschrittener Immundefizienz und Resistenzen oft versagen, muss höher und länger dosiert (Nebenwirkungen beachten!) oder auf Ausweichpräparate zurückgegriffen werden (Osborne 2003). Interaktionen mit der ART sind zu beachten. Systemische immunsuppressive Therapien und Biologika sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. So werden unter Fumarsäure erhebliche Abfälle der CD4-Zellen beobachtet, was selbst ohne HIV-Infektion das Risiko für opportunistische Erkrankungen erhöht (Philipp 2013). Mit TNF-alpha-Inhibitoren wurden Progressive Multifokale Leukoenzephalopathien berichtet, sie sollten bei HIV-Infizierte möglichst vermieden werden (Kumar 2010). IL-17 Blocker sind mit vermehrten Pilzinfektionen assoziiert (Siegel 2019). Während UV-Behandlungen können virale Infektionen provoziert und Tumoren induziert werden (Popivanova 2010).
Diagnostik und Therapie können das gesamte Repertoire einer infektiologisch orientierten Spezialklinik und die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachgruppen erfordern. Kurzbeschreibungen ausgewählter HIV-assoziierter Dermatosen und Tumore finden sich im alphabetischen Anhang.
ART-assoziierte Nebenwirkungen betreffen häufig Haut und Schleimhäute (Esser 2007). Bei Exanthemen ist es oft schwierig, Arzneimittelreaktionen vom Immunrekonstitutionssyndrom, einer Syphilis oder Virusexanthemen abzugrenzen (Beatty 2010). Auch die verursachende Substanz ist oft nicht sicher zu identifizieren. Vor der symptomatischen Behandlung von Nebenwirkungen sollte eine Umstellung der ART erwogen werden. Dabei sind Resistenzlage, Komorbiditäten und Interaktionen zu berücksichtigen (siehe auch das Kapitel *Nebenwirkungen*).

Arzneimittelreaktionen und Allergien

Das Risiko kutaner Arzneimittelreaktionen ist bei AIDS ca. 9-fach (Hernandez-Salazar 2006), das Risiko schwerer Arzneimittelreaktionen sogar über 500-fach größer als in der Allgemeinbevölkerung (Ward 2002). Bei 86 % treten diese Reaktionen innerhalb

der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn auf (Rotunda 2003). Dabei reichen die Exantheme (Pirmohamed 2001, Shibuyama 2006) klinisch von makulös bis zur toxisch epidermalen Nekrolyse. Prinzipiell kommen alle Medikamente als Auslöser in Betracht (Esser 2007). Die Art des Exanthems lässt meist keine Rückschlüsse auf das auslösende Allergen zu, eher der zeitliche Zusammenhang mit der erstmaligen Einnahme (Latenz im Mittel 9±2 Tage). Besonders häufig sind Arzneimittelexantheme bei Nevirapin und Efavirenz (Van Leth 2005, Hartmann 2005) sowie bei Abacavir (Clay 2000), aber auch bei Cotrimoxazol. Prophylaxen mit Glukokortikoiden oder Antihistaminika sind ineffektiv (Montaner 2003, Launay 2004). Vor Abacavir-Gabe ist die pharmakogenetische HLA-B*57:01 Testung obligat (siehe *ART*-Kapitel, Mallal 2008). Auch bei anderen Arzneimitteln wurden pharmakogenetische Prädiktoren untersucht (Littera 2006, Wyen 2011). Bei leichten oder mittelschweren Arzneimittelreaktionen kann die ART oft fortgeführt werden. Die PatientInnen werden engmaschig kontrolliert und erhalten bei Bedarf kurzzeitig Glukokortikosteroide lokal oder systemisch (bis 1 mg/kg Körpergewicht) sowie bei Juckreiz Antihistaminika. Oft sind Arzneimittelreaktionen trotz Fortführung der Therapie rückläufig.

Schwere Arzneimittelexantheme werden oft von Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber und gastrointestinalen Beschwerden begleitet. Alarmzeichen sind Hautablösungen (TEN: Toxisch epidermale Nekrolyse), Blasenbildung (Vesikel, Bullae, SJS: Stevens-Johnson-Syndrom) und Einblutungen (Petechien, Purpura, Vaskulitis) ohne vorheriges Trauma, generalisierte Aussaat steriler Eiterbläschen und Pusteln (AGEP: Akute generalisierte exanthemathische Pustulose), abgestorbene, verschorfte Hautflächen (Nekrosen), sowie plötzlich auftretende und wieder verschwindende Quaddeln und Flüssigkeitseinlagerungen im Gewebe (Ödeme). Auch Schleimhautbeteiligung (Auge, Mundhöhle, Schamregion) ist als gefährlich einzustufen. Eine Bluteosinophilie spricht für ein DRESS-Syndrom (=Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Bei solchen Symptomen müssen die Betroffenen stationär überwacht und systemisch behandelt werden, die zuvor eingenommenen Medikamente einschließlich der ART sind u.U. dauerhaft abzusetzen.

Treten mit Exanthemen gleichzeitig Allgemeinsymptome auf, sind lebensbedrohliche und sogar letale Verläufe möglich. In besonders schweren Fällen wie der toxischen epidermalen Nekrolyse ist eine umgehende intensivmedizinische Versorgung notwendig. Nach schweren Reaktionen sollte die verantwortliche Substanz auf keinen Fall wieder eingesetzt werden. Beim Absetzen einer ART sind die unterschiedlichen Halbwertzeiten zu berücksichtigen, da sich unter einer funktionellen Monotherapie rasch Resistenzen entwickeln können. Manche PatientInnen nehmen Medikamente, Drogen, pflanzliche und andere Präparate sowie Nahrungsergänzungsmittel ein, oft ohne ihren Arzt oder Ärztin zu informieren. Viele Präparate der „Alternativmedizin“ haben ein relevantes Potential allergischer oder toxischer Reaktionen (Witkowski 2003).

Sofern mehrere Medikamente gleichzeitig neu begonnen wurden, bleibt der Auslöser häufig offen. In solchen Fällen stehen „allergologische“ Testmethoden zur Verfügung. Bei Typ-I Reaktionen z. B. gegen Penicillin können spezifische IgE-Antikörper im Blut nachgewiesen werden. Lymphozytentransformationstests sind bisher methodisch nicht ausgereift. Kutane Prick- und Scratch- sowie Intrakutan- Testungen evaluieren in erster Linie Typ-I Reaktionen vom Soforttyp. Epikutan- und Patchtestungen dienen der Bestätigung einer Typ IV-Reaktion und anderen Spättypreaktionen. Sie müssen über mehrere Tage abgelesen werden. Alle Hauttests sind nicht in der Lage, Reaktionen gegen evtl. Metaboliten nachzuweisen.

Sollten sämtliche Hauttests negativ verlaufen, kann eine abgestufte systemische Provokationstestung unter stationären Bedingungen (Reanimationsbereitschaft,

strenge Indikationsstellung) endgültig klären, ob eine Arzneimittelreaktion gegen eine bestimmte Substanz vorliegt (Shear 2008). Eine diagnostizierte Reaktion oder Allergie sollte in einen Allergiepass eingetragen werden, der mitgeführt werden sollte.

Spezielle dermatologische Nebenwirkungen einzelner antiretroviraler Medikamente

Die intraglutäalen Gaben moderner „long-acting injectables" wie Cabotegravir und Rilpivirin (Landovitz 2016) verursachen lokale Reizungen und Granulome an den Injektionsstellen, die über längere Zeit persistieren können. Unter AZT wird selten ein Laugier-Hunziker-Baran-Syndrom mit Melanonychia striata medicamentosa (streifige bräunliche Nagelpigmentierung) und endobukkaler Schleimhautlentiginose (Pigmentierungen der Wangenschleimhaut, DD Melanom!) beobachtet (Greenberg 1990). Bei knapp 2 % der (dunkelhäutigen) PatientInnen treten unter FTC meist milde palmoplantare Hyperpigmentierungen auf (Nelson 2004). Allerdings gibt es Fallberichte zu HIV-Infizierten, die auch ohne ART Hyperpigmentierungen der Nägel, Haut und Schleimhäute entwickelten (Granel 1997).
Fettverteilungsstörungen, Lipodystrophiesyndrom (Potthoff 2010) und Gewichtszunahmen unter bestimmten Substanzen werden an anderer Stelle diskutiert.

Alphabetische Übersicht ausgewählter HIV-assoziierter Dermatosen und ihrer Therapie

Follikulitiden: Follikulär gebundene pustulöse, papulöse Effloreszenzen, betont am oberen Rumpf und den proximalen Extremitäten. Als Ursachen kommen Staphylokokken, *Malassezia furfur*, *Acinetobacter baumanii* (Bachmeyer 2005), *Demodex folliculorum*, Krätzemilben (*Sarcoptes scabiei* var. hominis), Arzneimittel oder eine atopische Dermatitis (Rudikoff 2002) in Frage (Budavari 2007). Therapie je nach Ursache mit Staphylokokken-wirksamen Antibiotika, Antimykotika, DADPS, Isotretinoin, Ivermectin. Lokaltherapie mit topischen Glukokortikosteroiden, Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus oder Tacrolimus (Toutous-Trellu 2005), niedrigdosierter UV-311nm Bestrahlung (Holmes 2001) und Absetzen auslösender Medikamente. ART macht diese mit zellulärer Immundefizienz assoziierten Dermatosen seltener, insbesondere die eosinophilen Variante bessert sich von ART (Hayes 2004).

Mollusca contagiosa („Dellwarzen"): Benigne Virusdermatose durch Poxvirus mollusci. Vor allem Kinder mit Neurodermitis erkranken. Bei Erwachsenen meist STD. Extragenitale Mollusken bei Erwachsenen gelten als Marker-Erkrankung einer fortgeschrittenen HIV-Infektion (CD4-Zellen meist unter 100/µl). Neben der charakteristischen „Dellwarze" mit zentralem, exprimierbarem, krümeligem Brei auch großknotige Konglomerate oder endophytisches Wachstum. Differentialdiagnosen: Kutane Kryptokokkose, Penicillinose und Histoplasmose. Schonendes Vorgehen, da nach Einleitung einer ART auch eine spontane Abheilung möglich ist. Operative Abtragung mit Kürette oder Eihautpinzette (van der Wouden 2005); Topisch: 5 % KOH-Lösung (Infectodell® Lösung). In Einzelfällen kann bei hohem Leidensdruck ein Behandlungsversuch mit Imiquimod erfolgen (Liota 2000).

Papulöse Dermatosen: Diffuses Auftreten monomorpher, hautfarbener bis rötlicher Papeln (2–5 mm) oder die kombinierte Eruption von Papeln und Pusteln (sterile eosinophile Pustulose Ofuji (Kanaki 2021)): Oberer Rumpf, Extremitäten mit größeren Plaques, die zentral unter Hyperpigmentierung abheilen. Heterogene Ätiologie (Ramos 2006): Autoimmunreaktion gegen Follikelantigene als eosinophile Follikulitis (Siehe Follikulitiden), Variante der atopischen Dermatitis vom pruriginösen

Typ des Erwachsenenalters, Hypersensitivitätsreaktion auf Arzneimittel oder durch mikrobielle Erreger, Parasiten oder Saprophyten. Diagnostik: Medikamentenanamnese, histologische Spezialfärbungen (PAS u. a.), Milbensuche mit dem Dermatoskop (Milbengänge?). Therapie: erregerspezifisch bzw. Sanierung fokaler Infektionen. Sonst symptomatisch Antihistaminika, Itraconazol (200 mg/d für zwei Wochen), Isotretinoin, Dapson, milde PUVA- oder UVB (311 nm)-Bestrahlungen (am wirksamsten) bzw. 5 %ige Permethrincreme oder topisch Glukokortikosteroide, Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus oder Tacrolimus (Ellis 2004, Kanaki 2021).

Pityriasis versicolor: Eine der häufigsten superfiziellen Hautmykosen wird durch lipophile Hefen der Gattung Malassezia verursacht und durch Immundefizienz, starke Schweißneigung und feuchtwarmes Klima begünstigt. In talgdrüsenreichen Arealen imponieren abhängig von der UV-Exposition weiße bis dunkelbraune, z. T. erythematöse Maculae mit feiner, Kleie-artiger Schuppung, die zu landkartenartiger Konfluenz neigen. Auch nach erfolgreicher Therapie kann es bis zur „Repigmentierung" Monate dauern. Der Nachweis erfolgt meist direkt durch Tesastreifen-Abrisspräparate oder durch die Entnahme von Schuppenmaterial aus dem Randbereich der Läsion, Erstellung eines Kali-Laugenpräparates (15 % KOH) unter Anfärbung mit Methylen-Blau und anschließender Mikroskopie bei 400-facher Vergrößerung oder eines Calcofluor- bzw. Blankophor-Präparates für die Fluoreszenzmikroskopie. Bei Wood-Licht-Untersuchungen (UV-Licht der Wellenlänge von 365 nm) zeigt sich eine gelblich-grüne Fluoreszenz der betroffenen Hautareale. Das Anlegen einer Kultur ist meistens nicht erforderlich. Topisch wirksam sind Azole. Eine systemische Therapie ist bei häufigen Rezidiven indiziert.

Prurigo nodularis: Kutane Manifestation der HIV-Infektion (Liautaud 1989, Coates 2019). Chronisch persistierende, massiv juckende, meist exkorriierte Papeln und Knoten (0,5–3cm) vor allem an den Streckseiten der Extremitäten. Juck-Kratz-Zyklen mit läsionaler Proliferation von Hautnerven unterhalten die Erkrankung über Jahre. Starkes Kratzen vergrößert die Knoten. Hämorrhagische Krusten, dunkle Verfärbung, keratotische oder verruköse schmutziggraue Auflagerungen, Narben, Depigmentierungen nach Abheilung. Häufig psychiatrische Komorbidität und psychosoziale Störungen. Therapie: Topisch: Potente Kortikosteroide möglichst okklusiv, Polidocanol, Calcipotriol, Capsaicin; Phototherapie (UVB, UVA1) oder PUVA-Therapie. Behandlung hartnäckiger Einzelläsionen: Unterspritzung mit Triamcinolon-Kristallsuspension, Kryotherapie, Exzisionen, Dermabrasio, elektrokaustische oder laserchirurgische Abtragungen. Systemisch: Sedierende Antihistaminika (Cave: Interaktionen), Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva), Kortikosteroide, Retinoide. Gute Ergebnisse werden mit Thalidomid bis zu 400 mg/Tag (Cave: Neurotoxizität, Teratogenität) erzielt (Matthews 1998). Psychosomatische Begleittherapie. Verbände zur Vermeidung mechanischer Irritationen.

Pruritus: Chronischer, oft quälender Juckreiz ist ein häufiges klinisches Symptom bei HIV-Infizierten (Tarikci 2015, Coates 2019). Ätiologische Abklärung und Therapie sind schwierig (Singh 2003). Neben infektiösen Ursachen (follikuläre und nicht follikuläre Infektionen durch Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten wie Sarcoptes scabiei und Filzläuse) können auch Trockenheit der Haut (Xerodermie, Exsikkationsekzeme), erythrosquamöse Dermatosen, systemische Erkrankungen wie Lymphome, Niereninsuffizienz, Hepatitiden und Hepatosen, aber auch Arzneimittelreaktionen Juckreiz verursachen. Die Diagnostik umfasst den Ausschluss von Haut- und Systemerkrankungen, vor allem einer Skabies. Die Diagnose „idiopathischer, HIV-assoziierter Juckreiz" ist eine Ausschlussdiagnose. Einzelne AutorInnen vermuten einen direkten Zusammenhang mit der HI-Viruslast (Zancanoro 2006). Therapeutisch gibt es neben Antihistaminika (Cave Interaktionen) und (meist topischen) Glukokortiko-

steroiden (Tarikci 2015) verschiedene Phototherapien (UVA, PUVA, UVB-311nm) (Singh 2003). Für längerfristige topische Behandlungen stehen Calcineurinhemmer-haltige Externa für die Einsparung von Glukokortikosteroiden zur Verfügung. Bei allen Lokaltherapien sollte auf eine geeignete Grundlage geachtet werden. In schweren, therapierefraktären Einzelfällen mit Pruritus vor allem an den Extremitäten kann auch die aufwendige lokale Behandlung mit Capsaicin Linderung verschaffen (Tarikci 2015). Auch Gabapentin oder Neuroleptika wie Promethazin werden bei extremen und chronischen Verläufen systemisch eingesetzt; ebenso in Einzelfällen vor allem bei atopischer Dermatitis Biologika wie Dupilumab (Avallone 2021) und Traklokinumab oder JAK-Inhibitoren.

Psoriasis vulgaris ist eine vererbte, chronische Autoimmunerkrankung (0,2–2,8 % der Bevölkerung), die durch physikalische Reize (u. a. Reibung, Mangel an UV-Licht), und endogene Faktoren (Infekte, Alkohol-Abusus, Medikamente wie z. B. Beta-Blocker oder „Stress") provoziert wird. Die Psoriasis wird heute als Systemerkrankung betrachtet, da infolge der chronischen Inflammation z. B. auch häufiger kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet werden. Die Psoriasis tritt erstmals oder als durch die HIV-Infektion getriggerte Exazerbation bei etwa 5,4 % der Infizierten auf (Tan 2018). Je schwerer der Immundefekt, desto schwerer und therapierefraktärer ist der Verlauf (Ceccarelli 2019). Klinisch kann sich die Psoriasis eruptiv-exanthematisch, chronisch stationär oder atypisch mit inversem Befallsmuster (Befall von Leisten, Achselhöhlen, Handtellern, Fußsohlen, Gesicht) als erythrosquamöse Plaques oder auch exsudativ, pustulös oder erythrodermisch manifestieren. Befall der Kopfhaut und Nägel (Tüpfel- oder Krümelnägel), Gelenkbeteiligung und pustulöse Formen sind möglich.
Als erstes sollten auslösende Faktoren beseitigt und eine ART eingeleitet werden. Bei umschriebenem Befall reicht eine Lokaltherapie mit Dithranol, Glukokortikosteroiden, Calcipotriol, Tacalcitol oder einem topischen Retinoid Tazarotene. Bei Lokalisationen am Kapillitium und an den Nägeln kann mit Kortikosteroiden kombiniert werden, bei intertriginösen Arealen mit Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus (Gisondi 2005). Bei generalisiertem oder exsudativem Befall muss systemisch behandelt werden, z. B. mit Acitretin = Neotigason 25–75 mg/d (von Zander 2005) oder Fumaraten mit einschleichender Dosierung, in schweren Fällen auch mit Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin oder Hydroxyurea (Kumar 2001). Unter der Gabe von Fumarsäureestern fallen sowohl CD4- als auch CD8-Zellen ab – bei Langzeitgabe wurden auch bei Menschen ohne HIV Kaposi-Sarkome beobachtet (Philipp 2013). Alternativen: Photo- und Photochemotherapie (UVB 311, UVB, PUVA: lokal oder systemisch) sind wirksam und haben kaum ungünstige Effekte auf die HIV-Infektion (Schoppelrey 1999). Mit Biologicals, die gezielt Faktoren der Entzündungskaskade (z. B TNF-alpha, IL-12, IL-23, IL-17A und JAK) hemmen, damit aber auch das allgemeine Infektionsrisiko erhöhen können, existieren inzwischen zunehmend auch klinische Erfahrungen für Menschen mit HIV. In einer systematischen Übersicht von 25 zwischen 1985 und 2015 publizierten Fällen traten schwerwiegende Infektionen fast nur in Fällen ineffektiver ART auf (Nakamura 2018). Deshalb empfehlen die aktuellen deutschen Psoriasis-Leitlinien eine systemische Behandlung nur bei schwerer, therapierefraktärer Psoriasis, wenn die HIV-Infektion erfolgreich antiretroviral therapiert wird. Vor allem bei Gelenkbeteiligung aber auch bei mangelhaftem Ansprechen sind systemische Biologika indiziert. Die Auswahl erfolgt individuell auf Basis der sich dynamisch ändernden Leitlinien (AWMF Psoriasis 2021). Vor dem Einsatz von Biologicals sollten Koinfektionen mit Tuberkulose, Hepatitis B und anderen opportunistischen Infektionen ausgeschlossen werden. Unter einigen Biologicals ist die erhöhte Inzidenz einer (insgesamt seltenen) PML zu beachten (Kumar 2010, Bharat 2012).

Seborrhoische Dermatitis: Inzidenz bei unbehandelter HIV-Infektion zwischen 30 und 83 %, abhängig vom Immunstatus (Chatzikokkinou 2008). Dem lipophilen Hefepilz *Malassezia furfur* wird eine pathogenetische Relevanz zugesprochen, wobei eher der Subtyp als die Dichte der Besiedlung wichtig zu sein scheint. Die seborrhoische Dermatitis kann ein Marker für die Progression der HIV-Infektion sein und bessert sich häufig unter ART. Klinisch: Talgdrüsenfollikel-reiche Areale (Augenbrauen, Nasolabialfalten, Stirn, Kapillitium, äußerer Gehörgang, vordere Schweißrinne, Genitale); fettig-gelbe fein- bis groblamelläre Schuppung auf meist scharf begrenzten Erythemen. Behandlung mit topischen Antimykotika, wie z. B. Ketoconazol, Ciclopirox oder Terbinafin-Creme, alternativ Selendisulfid, Metronidazol, niedrig dosiertes Dithranol, oder Lithiumsuccinat- und Zinksulfat-haltige Creme, oder auch Calcineurininhibitoren (Rigopoulos 2004). Zur Behandlung des behaarten Kopfes sind antimykotische Shampoos geeignet. In schweren Fällen systemisch Itraconazol 1 x 100 mg/d oder Terbinafin 250 mg/d (Gupta 2004, Kose 2005).

Skabies: Vor allem nachts extrem juckende Dermatose. Prädilektionsstellen: Fingerzwischenräume, Handgelenke, Mamillen, vordere Axillarlinie, Nabel, Penisschaft: Feine wenige Millimeter lange geschlängelte rote Linien (Skabiesgänge) und generalisiertes Ekzem mit Kratzspuren (Kopf frei, Ausnahme: Scabies norvegica und Kleinkinder), v.a. Oberschenkelinnenseiten und Gesäßregion. Typisch sind zusätzlich inguinal und genital (Penisschaft, Skrotum) rotbraune, juckende Knoten (= Skabiesgranulome), die auch nach erfolgreicher Therapie über Monate persistieren können. Diagnostisch schwierig: „gepflegte" Skabies mit heftigem Pruritus, aber kaum auffindbaren Milben. Bei starkem Immundefekt Sonderform: Scabies crustosa (norvegica): Marker-Erkrankung der HIV-Infektion. Über Monate Entwicklung großflächiger ekzematisierter Herde mit einer asbestartig schimmernden oder borkigen Schuppung und Kopfbeteiligung (Cave: Verwechslung mit Psoriasis). Diese Herde können symptomlos sein, sind aber hochinfektiös (bis zu 10.000 Milben/g Hautschuppen). Hinweisend: Fälle normaler Skabies in der Umgebung. Komplikationen: Sekundäre Impetigenisierung, postskabiöses Ekzem, Protozooenwahn. Diagnose: Dermatoskopischer Nachweis von Milben, Eiern oder Milbenkot (Skybala) aus Milbengang durch vorsichtiges Eröffnen mit einer Kanüle oder Lanzette auf einem Objektträger bei Lupenvergrößerung. Behandlung: Topisch: 5 % Permethrincreme (Infectoscab®, Tag 1 + ggf. Tag 8); weitere Alternativen sind Benzoylbenzoat, Pyrethrumextrakt oder Allethrin/Piperonylbutoxid. Ggf. Keratolyse sowie antiseptische- und antiekzematöse Behandlung. Bei Scabies crustosa Schuppenablösung mehrere Tage und dann mindestens 3–4 Tage antiskabiös lokal behandeln (Permethrin 5 % Creme; inklusive Kapillitium und unter den distalen Rändern der Fingernägel). Systemisch: Bei einem Hautbefall von mehr als 50 %, Skabies crustosa, wiederholten unbeherrschbaren Ausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen, polymorbiden, immobilen PatientInnen oder mehreren Rezidiven: Kombination aus lokal keratolytischer/antiskabiöser Therapie sowie systemisch Ivermectin, z.B. 200 µg/kg KG Scarbioral® (Alberici 2000). Da Ivermectin nicht ovozid wirkt: Wiederholung der Gabe nach 1–2 Wochen. Antipruriginöse Begleitherapie z. B. mit Antihistaminika (Desloratadin, Clemastin) zur Nacht (cave Interaktionen mit ART). Zusätzlich Wechsel von Bekleidung und Bettwäsche (Wäsche bei 90° Celsius waschen oder über 3–5 Tage in luftdicht verschlossenen Plastiksack); Sanierung der Umgebung; Untersuchung und Mitbehandlung von Kontaktpersonen. Nachbehandlung: Topische Glukokortikoidhaltige Externa; Antiseptische Lokalbehandlung. Wichtig sind die hygienischen Maßnahmen und die zeitgleiche Behandlung aller Kontaktpersonen. Auch nach erfolgreicher Therapie muss das Ekzem abhängig von der Klinik noch weiter mit lokalen Glukokortikoiden behandelt werden (Paasch 2001, AWMF Skabies 2016).

Warzen: siehe auch Condylomata acuminata Kapitel *STD*. Humane Papillomviren (HPV) verursachen Verrucae vulgares, Verrucae plantares (Dornwarzen), Verrucae planae juveniles, Epidermodysplasia verruciformis, Condylomata acuminata (Feigwarzen), Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein), Bowenoide Papulose und Schleimhautpapillome (Morbus Heck), In-situ-Karzinome, Plattenepithelkarzinome. Inzwischen wurden über 150 Typen identifiziert, die nach ihrem onkogenen Potential in „low risk" und „high risk" unterteilt werden. HPV infiziert ausschließlich Epithelzellen der Haut und Schleimhäute meist über Mikroverletzungen. Ansteckung von Mensch zu Mensch, aber auch über Vektoren. Eine symptomatische HPV-Infektion führt nach einer unbestimmten Latenzzeit zu einer reaktiven, geschwulstähnlichen, verhornenden, meist hautfarbenen Epithelhyperplasie mit häufig in der Auflichtmikroskopie erkennbaren schwarzen Stippchen (thrombosierte Gefäße bei Papillomatose). Infolge einer zellulären Immunreaktion mit bleibender Immunität gegen den jeweiligen Subtyp werden bei ca. 60 % spontane Remissionen beobachtet. Viruspersistenz gilt als Hauptursache für die allgemein hohen Rezidivraten nach therapeutischen Interventionen und kann bei high-risk HPV-Typen zur malignen Transformation führen. Neben weiteren disponierenden Faktoren (Atopie, UV-Licht-Exposition, Rauchen) trägt der Immunstatus entscheidend zum weiteren Verlauf bei. Bei HIV-Infizierten persistieren HPV-Infektionen häufiger, werden öfter symptomatisch, neigen zu Rezidiven und durch Autoinokulation zu großflächiger Aussaat, entwickeln sich schneller zu Karzinomen und erweisen sich als besonders therapierefraktär. Es gibt eine Fülle von Behandlungsmöglichkeiten: Topisch können PatientInnen eine Keratoloyse z. B. mit Salicylsäure-haltigen Externa oder zyto- bzw. virostatisch wirksame Substanzen wie Essig-Salpeter-Milchsäure, Trichloressigsäue, Podophyllin und 5-Fluorouracil oder Immunmodulatoren wie Imiquimod (Esser 2015) einsetzen. Als weitere wirksame Lokaltherapie steht das Trockenextrakt aus Grünteeblättern zur Verfügung. Operativ kommen neben Scherenschlag und Exzisionen, kryotherapeutische, laserchirurgische oder elektrokaustische Abtragungen in Frage. Bei auffälligen klinischen Befunden sollten Malignom und invasives Wachstum histologisch ausgeschlossen sein. Oft ist der wiederholte kombinierte Einsatz verschiedener Verfahren notwendig. In Einzelfällen hilft eine systemische Therapie mit Interferon-alpha, die allerdings von den Kassen nicht regelhaft übernommen wird.

Xerodermie/Trockene Haut: Häufiges Begleitsymptom einer Immundefizienz. Etwa ein Drittel aller HIV-PatientInnen klagt über zu trockene, juckende, schuppende Haut und Überempfindlichkeit auf exogene Reize. Hautpflegende Emulsionen (milchsäure-, harnstoffhaltig), Dexpanthenol und Ölbäder. Bei stark entzündlichen Formen helfen 3–5 Tage Kortikosteroidexterna (Klasse 3–4) (Rudikoff 2002).

Literatur

Alberici F, Pagani L, Ratti G, Viale P. Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies. Br J Dermatol 2000; 142:969-72.

Ameen M. Cutaneous markers of HIV infection and progression. Curr HIV Res 2010, 8:450-5.

Avallone G, Trunfio M, Giura MT, et al. Dupilumab in HIV-positive patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up patient and a literature review. Dermatol Online J 2021, 27(8).

Bachmeyer C, Landgraf N, Cordier F, et al. Acinetobacter baumanii folliculitis in a patient with AIDS. Clin Exp Dermatol 2005; 30: 256-8.

Beatty GW. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Emerg Med Clin North Am 2010, 28:393-407.

Bharat A, Xie F, Baddley JW, Beukelman T, et al. Incidence and risk factors for progressive multifocal leukoencephalopathy among patients with selected rheumatic diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64:612-5

Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. Int J Dermatol 2007;46:706-10.

Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. Cancer 2005; 104: 1505-11.

Burkey MD, Wilson LE, Moore RD, et al. The incidence of and the risk factors for MRSA bacteraemia in an HIV-infected cohort in the HAART era. HIV Med 2008, 9:858-62.

Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Vaccaro M, et al. HIV-associated psoriasis: Epidemiology, pathogenesis, and management. Derm Ther 2019, 32: e12806

Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, et al. Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. Acta Dermatovenerol Croat 2008,16:226-30.

Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. Clin Ther 2002; 24:1502-14.

Clifford GM, Georges D, Shiels MS, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 2021, 148:38-47.

Coates SJ, Leslie KS. What's new in HIV dermatology? F1000Res. 2019 Jun 28;8. pii: F1000 Faculty Rev-980.

Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. Am J Clin Dermatol 2004; 5:189-97.

Esser S, Helbig D, Hillen U, Dissemond J, Grabbe S. Side effects of HIV therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5:745-54.

Esser S, Kreuter A, Oette M, et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13:1302-19.

Esser S, Reimann G, Brockmeyer NH. HIV-assoziierte Tumoren. MMW 1998, 1: 687-693.

Esser S, Sammet S. HIV medicine for dermatologists and venereologists. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Jan;19(1):82-97.

Facciolà A, Venanzi Rullo E, Ceccarelli M, et al. Malignant melanoma in HIV: Epidemiology, pathogenesis, and management. Dermatol Ther 2020 33:e13180.

Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. J Am Acad Dermatol 1981; 5:468-71.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305:1425-1431.

Granel F, Truchetet F, Grandidier M. Diffuse pigmentation (nail, mouth and skin) associated with HIV infection. Ann Dermatol Ven 1997; 124: 460-462.

Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 327-330.

Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 785-98.

Gupta AK, Nicol KA. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. J Drugs Dermatol 2004; 3:155-8.

Hartmann M, Brust J, Schuster D, et al. Rashes in HIV-infected patients undergoing therapy with nevirapine or efavirenz. Hautarzt 2005, 56:847-53.

Hartmann M. [Dermatological signs of HIV-infection]. MMW Fortschr Med 2019, 161(Suppl 2):20-25.

Hayes BB, Hille RC, Goldberg LJ. Eosinophilic folliculitis in 2 HIV-positive women. Arch Dermatol 2004; 140: 463-5.

Hernandez-Salazar A, Rosales SP, et al. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. Arch Med Res 2006; 37: 899-902.

Imaz A, Pujol M, et al. Community associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in HIV-infected patients. AIDS Rev 2010, 12:153-63.

Itin PH, Battegay M. Mucocutaneous infections in immunosuppression. Internist (Berl). 2008 Dec 21.

Kanaki T, Hadaschik E, Esser S, Sammet S. Eosinophilic pustular folliculitis (EPF) in a patient with HIV infection. Infection. 2021 Aug;49(4):799-801.

Kose O, Erbil H, Gur AR. Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis. J Eur Acad Derm Ven 2005; 19: 172-5.

Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydrxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. Int J Dermatol 2001; 40: 530–4.

Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of PML in a patient treated with infliximab. Arthritis Rheum 2010 62:3191–5.

Landovitz RJ1, Kofron R, McCauley M. The promise and pitfalls of long-acting injectable agents for HIV prevention. Curr Opin HIV AIDS 2016, 11:122-8

Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2004; 38:66-72.

Liautaud B, Pape JW, DeHovitz JA, et al. Pruritic skin lesions. A common initial presentation of AIDS. Arch Dermatol 1989, 125:629-32.

Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. J Cutan Med Surg 2000; 4:76-82.

Littera R, Carcassi C, Masala A, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. AIDS 2006; 20: 1621-6.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008, 358:568-79.

Matthews SN, Cockerell CJ. Prurigo nodularis in HIV-infected individuals. Int J Dermatol 1998, 37:401-9.

Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 41-46.

Nakamura M, Abrouk M, Farahnik B, et al. Psoriasis treatment in HIV positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. Cutis 2018, 101: 38–42

Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) for the treatment of HIV infection. Int J Clin Pract 2004; 58: 504-510.

Omland SH, Ahlström MG, Gerstoft J, et al. Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study. J Am Acad Dermatol 2018; 79: 689–95.

Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part I: infections. Int J STD AIDS. 2003; 14:78-86. Part II: neoplasms and inflammatory disorders. Int J STD AIDS 2003; 14: 235-40

Paasch U, Haustein UF. Behandlung der endemischen Skabies mit Allethrin, Permethrin und Ivermectin. Evaluation eines Behandlungskonzeptes. Hautarzt 2001; 52:31-7.

Palefsky J, Lee J, Darragh T, et al. Treatment of anal high-grade.squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. CROI 2022 #106

Philipp S, Kokolakis G, Hund M, et al. Immunological changes in psoriasis patients under long-term treatment with fumaric acid esters: risk of Kaposi sarcoma occurrence? Eur J Dermatol. 2013, 23:339-43.

Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001; 1: 311-316.

Popivanova NI, Chudomirova KN, Baltadzhiev IG, Abadjieva TI. HIV/AIDS-associated Kaposi's sarcoma with multiple skin-mucosal disseminations following ultraviolet (puva) photochemotherapy. Folia Med (Plovdiv). 2010, 52:56-61.

Potthoff A, Brockmeyer NH, Gelbrich G, et al. For the Competence Center Cardiac Insufficiency and the Competence Network HIV/AIDS. Lipodystrophy – a sign for metabolic syndrome in patients of the HIV-HEART study. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8:92-8.

Psoriasis-Leitlinien. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07.pdf

Ramos H, Pagliari C, Takakura CF, Sotto MN, Duarte MI. Pruritic papular eruption associated with HIV-etiopathogenesis evaluated by clinical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. J Dermatol 2005; 32: 549-56.

Revollo B, Videla S, Llibre JM, et al. Routine screening of anal cytology in HIV-infected subjects and the impact on invasive anal cancer. A prospective cohort study. Clin Infect Dis 2020, 71:390-399.

Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of hiv medications. Acta Derm Venereol 2003; 83:1-9.

Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2002; 2:275-81.

Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut und Schleimhäuten. AIDS-Forschung (AIFO) 1991; 6: 633-8.

Schoppelrey HP, Breit R. UV-Therapie bei HIV-Patienten. Hautarzt 1999; 50: 643-648

Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. AIDS 2008, 22:999-1007.

Siegel SAR, Winthrop KL. In the Real World: Infections Associated with Biologic and Small Molecule Therapies in Psoriatic Arthritis and Psoriasis. Curr Rheumatol Rep 2019, 21:36.

Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, et al. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of nonmelanoma skin cancer. J Natl Cancer Inst 2013; 105:350–60.

Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. Am J Clin Dermatol 2003; 4:177-88.

Skabies Leitlinien. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-052k_S1_Skabies-Diagnostik-Therapie_2016-12_01.pdf

Sullivan AK, Raben D, Reekie J, et al. Feasibility and Effectiveness of Indicator Condition Guided Testing for HIV: Results from HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study). PLoS One 2013, 8: e52845.

Tan J, Pina A, Borges-Costa J. Skin Diseases in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: A Retrospective Study of 534 Patients. J Int Assoc Provid AIDS Care 2018; 17: 1-5.

Tarikci N, Kocatürk E, Güngör , et al. Pruritus in Systemic Diseases: A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. Sci World J 2015: 803752.

Toutous-Trellu L, Abraham S, Pechere M, et al. Topical tacrolimus for effective treatment of eosinophilic folliculitis associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Dermatol 2005; 141: 1203-8.

Van der Wouden JC, Menke J, Gajadin S, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004767.

Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. AIDS 2005, 19:463-71.

Van Zander J, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. Expert Opin Drug Saf 2005; 4: 129-38.

Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. J Am Acad Dermatol 2002; 46:284-93.

Wieland U, Kreuter A. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma in HIV-positive individuals. Curr Opin Oncol 2011, 23: 488–93.

Witkowski JA, Parish LC. Dermatologic manifestations of complementary therapy. Skinmed 2003; 2:175-80.

Wyen C, Esser S, Owen A, et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. J Antimicrob Chemother 2011, 66:2092-8.

Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. N Engl J Med 2018, 378:1029-1041.

27. HIV und Orale Medizin

A. RAINER JORDAN

Veränderungen der Mundhöhle gehören zu den klassischen HIV-bedingten Erkrankungen. Sie waren klinisch häufig ein erstes Anzeichen für AIDS (Itin 1993, Robinson 1996, Winkler 1992). Mit ART ist die Prävalenz vieler oraler Krankheitsbilder signifikant zusammen zurück gegangen, auch das Spektrum hat sich geändert (Jordan 2007a+b); auch die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität, die etwa 10 % der allgemeinen Lebensqualität ausmacht und bei HIV-bedingten oralen Erkrankungen signifikant erniedrigt ist (Mulligan 2008, Yengopal 2008, Zimmer 2010), verbessert sich (Soares 2014). Zur OHARA-Klassifikation (Oral HIV/AIDS Research Alliance, Shiboski 2009), die eine Einteilung HIV-bedingter oraler Erkrankungen erlaubt, siehe auch den Appendix am Ende. Die meisten zahnmedizinischen Behandlungen können in gleicher Weise durchgeführt werden, wie dies ohne HIV-Infektion möglich ist (Williams-Wiles 2019). Bei der Behandlung chronischer parodontaler Erkrankungen ist jedoch vermutlich langfristig mit einem eingeschränkten Therapieerfolg zu rechnen (Jordan 2019).

Klassifikation HIV-bedingter oraler Erkrankungen

HIV-bedingte orale Erkrankungen werden nach der OHARA-Klassifikation in sechs Gruppen unterteilt: Mykosen, Virusinfektionen, idiopathische Zustände, bakterielle Infektionen, Speicheldrüsenerkrankungen und Neoplasien. Hinzukommen unerwünschte orale Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente.

1. Mykosen

Pseudomembranöse Candidiasis: Weißlich-gelbe, cremige Plaques; lokalisiert oder generalisiert in der Mundhöhle; generell abwischbar; nach Entfernung häufig erythematöse Schleimhaut. Kein bis moderat brennender Schmerz. Meist Blickdiagnose. Nachweis: Exfoliativzytologie der Candidahyphen; der alleinige Nachweis von Candida spp. ist nicht beweisend. In der Regel interne (nur in leichten Fällen externe) Antimykotika oder Imidazole. Erste Wahl ist Fluconazol 100 mg (200 mg Initialdosis) 1x/Tag p.o. für 5–14 Tage (Interaktionen mit ART möglich). Bei Resistenz-Verdacht Antimykogramm. Zu Details siehe KAAD/DAIG-Leitlinie (AWMF 055/006).

Erythematöse Candidiasis: Ebene, ungleichmäßige Erytheme auf dem Zungenrücken, als Abklatsch auch am harten Gaumen, gelegentlich an der Wangenschleimhaut; lokalisiert oder generalisiert in der Mundhöhle. Auf dem Zungenrücken flächige „Verwaschungen" der Papillen, die ohne Zungenbelag rötlich-glänzend auffallen. Symptomatik, Nachweis und Therapie: s. Pseudomembranöse Candidiasis. Die Behandlung sollte mindestens 48 Stunden über Symptomfreiheit hinausgehen.

Cheilitis angularis: Rote bis weiße Fissuren oder Ulzera im Mundwinkel; uni- oder bilateral. Meist Folge einer Candidainfektion, aber auch Staphylococcus aureus und/oder Streptokokken. Kein bis moderater Schmerz bei der Mundöffnung; bei Verkrustung Blutungsneigung. Nachweis der Leitkeime nach Abstrich. Therapie: Extern, Nystatin-Salbe 100.000 IE/g, ggf. auch lokale Antibiotika.

2. Virusinfektionen

Orale Haarleukoplakie (OHL): Einzige für die HIV-Infektion pathognomonische orale Erkrankung (Greenspan 1984). Indolente, weiß-graue Läsionen am lateralen Zungenrand, vertikale Streifung möglich, nicht abwischbar. Ausdehnung von <1 cm bis hin zu Beteiligung von Zungenrücken bzw. -unterseite; uni- oder bilateral.

Blickdiagnose (siehe auch Bildtafeln)! Ätiologisch gilt Epstein-Barr-Virus als gesichert (Walling 2004). In der Regel Remission bei erfolgreicher ART.

Orale Warzen: Weiße oder mukosafarbene, erhabene Läsionen in allen Regionen der Mundhöhle; solitär oder multipel (häufig clusterartig); unterschiedliche Textur, glatt bis blumenkohlartig. Rasche Ausdehnung möglich. Nachweis histologisch mittels Biopsie, ggf. PCR. Hochrisikotypen sind HPV-16/-18, die zur malignen Transformation führen können. Therapie: Exzision, Kryotherapie, Vaporisation mit CO_2-LASER, Imiquod 5 % (ggf. lokal). Aufgrund hoher Rezidivraten sind engmaschige Kontrollen sowie ggf. Mitbehandlung von PartnerInnen erforderlich. Weiche Zahnbürsten reduzieren mechanische Schleimhautläsionen. Siehe Bildtafeln.

Herpes labialis: Solitäre, multiple oder konfluierende Bläschen oder Ulzera mit Verkrustungen am Lippenrotrand, teilweise mit Übergang zur Gesichtshaut. Überwiegend Herpes-simplex-Virus-1-Infektion (HSV-1), seltener HSV-2. Leichte bis moderate Schmerzen. Dauer: 7-14 Tage, rezidivierend. Besonders bei <100 CD4-Zellen/µl chronische und atypische Verläufe. Bei Persistenz von mehr als vier Wochen und bei Befall weiterer Organe gilt Herpes-Infektion als AIDS-definierend. Therapie: Es stehen verschiedene antivirale topische und systemische Präparate zur Verfügung. Die Wahl sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad, der individuellen Beeinträchtigung sowie dem Immunstatus getroffen werden, siehe auch *AIDS*-Kapitel und DAIG-Leitlinie (AWMF 055/006). Extern haben sich Aciclovir Penciclovir und Foscarnet bewährt, intern gilt Valaciclovir 2 x 2000 mg p.o. als Mittel der Wahl. Optimaler Zeitpunkt und Dosierung werden kontrovers diskutiert.

Rekurrierender intraoraler Herpes: Solitäre, clusterartig, multiple, oder konfluierende Ulzera, teilweise in Kombination mit Bläschenbildung; am Gaumen, der befestigten Gingiva oder auf dem Zungenrücken; Begrenzung landkartenartig; Basis der Ulzera üblicherweise rosa, mit erythematösem Halo. Leichte bis moderate Schmerzen. Dauer: 7–14 Tage, wiederkehrend. Therapie: s. Herpes labialis, intern.

3. Idiopathische Zustände

Rekurrierende aphthöse Stomatitis: Solitäre oder multiple, weißlich-gelbe Ulzera auf nicht-keratinisiertem Gewebe (Wangen- und Lippenschleimhaut, seitlicher Zungenrand, Mundboden, weicher Gaumen); deutlich begrenzt mit rotem Halo. Minor-Aphten mit 0,2–0,5 cm, Major-Aphten mit 0,5–2,0 cm Durchmesser. Moderate bis starke Schmerzen, besonders bei der Nahrungsaufnahme. Dauer: Minoraphten: 7–10 Tage; Majoraphten: Wochen, rezidivierend. Lokale Anwendung von prednisolonhaltigen Salben (AWMF 007/101), prophylaktisch kann die regelmäßige Verwendung von Zahnpasten mit Laktoperoxidase empfohlen werden.

Nekrotisierende ulzerierende Stomatitis/Ulzerationen: Lokalisierte, ulzeronekrotische Läsion der oralen Mukosa mit Exposition des unterliegenden Knochens, ggf. in angrenzende Gewebe extendierend; auch als Progression einer nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis und/oder Parodontitis über die Mukogingivalgrenze hinaus. Differentialdiagnostisch zu Aphthen: Auch auf keratinisierten Oberflächen, keine Historie für wiederkehrende Läsionen. Starke Schmerzen als Leitsymptom. Plötzlicher Beginn, persistierend. Biopsie zur Diagnosesicherung. Therapie: Interne Antibiose nach parodontalem Erregernachweis. Adjuvant bzw. extern ist Polyvidon-Jod als mund-antiseptische Lösung und zur leichten Analgesie geeignet; alternativ und bei Jodallergie kann eine 0,2 % Chlorhexidin-digluconat-Lösung mehrmals täglich bis zu mehreren Wochen verwendet werden. Siehe Bildtafeln.

4. Bakterielle Infektionen

Nekrotisierende ulzerierende Gingivitis und Parodontitis: Destruktion einer oder mehrerer interdentaler Papillen, lokalisiert oder generalisiert. Im Akutstadium Ulzera, Nekrosen, Verschorfung und Spontanblutung möglich; charakteristischer Foetor ex ore. Bei Parodontitis zudem Freilegung, Verlust oder Sequestrierung des Alveolarknochens; Zahnverlust. Moderate bis starke Schmerzen. Plötzlicher Beginn, foudroyanter Verlauf. Das bakteriologische Profil ist vergleichbar mit dem HIV-seronegativer Personen mit aggressiver Parodontitis (Tenenbaum 1991). Ätiologisch wird eine durch HIV bedingte Verminderung von CD14-Oberflächenmolekülen auf Makrophagen angenommen. Aus einer verminderten Reaktivität resultiert eine starke Gewebereaktion auf die mikrobielle Plaque, wie sie bei der nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis und besonders Parodontitis typisch ist. Therapie: Unverzügliches zahnärztliches Debridement unter lokaler Analgesie in täglichen Behandlungsterminen bis zur deutlichen Remission. Adjuvante Therapie s. nekrotisierende ulzerierende Stomatitis/Ulzerationen. Siehe Bildtafel.

5. Speicheldrüsenerkrankungen

Parotishypertrophie: Vergrößerung der Gll. parotidea, gewöhnlich bilateral. Es können auch die anderen paarigen Speicheldrüsen (Gl. sublingualis, Gl. submandibularis) betroffen sein. Symptomatik: Gewöhnlich asymptomatisch, teils Hyposalivation. Dauer: Gewöhnlich anhaltend. Therapie: keine schlüssigen Konzepte vorhanden, ggf. Speichelsubstitution.

Hyposalivation: durch eine unstimulierte Speichelfließrate <0,1 ml/min definiert. Symptomatik: Trockene Schleimhäute, muköser Speichel. Gewöhnlich anhaltend. Die Therapie konzentriert sich auf die symptomatische Erleichterung der Mundtrockenheit. Weil durch den Kauvorgang der Speichelfluss gesteigert wird, ist es sinnvoll, den Verzehr von fester Nahrung zu empfehlen, ggf. mit Hilfe eines Schluckes Wasser nach dem Bissen (Meyer-Lückel 2002). Ballaststoffreiche Kost ist kohlenhydratreicher Nahrung auch aus kariologischen Gesichtspunkten vorzuziehen. Der Verzehr saurer Speichelstimulantien (Bonbons, etc.) wird wegen der Gefahr von Erosionen nicht mehr empfohlen (van der Reijden 1999). Speichelersatzmittel mit Hydoxyethylcellulose oder Carboxymethylcellolose werden lokal eingesetzt. Als systemisches Stimulantium eignet sich Pilocarbin, das als Parasympathomimetikum die Sekretion verschiedener exokriner Drüsen steigert. Dies betrifft dies auch die Schweiß-, Tränen, Magen,- Bauchspeichel- und Darmdrüsen sowie die Schleimproduktion durch die Becherzellen in den Atemwegen und führt zur Pupillenverengung (Berk 2008). Zur Behandlung der Mundtrockenheit ist es in Tablettenform in einer Dosierung von 5 mg zugelassen.

6. Neoplasien

Orales Kaposi-Sarkom (KS): Frühe Veränderungen flach oder makulär, später nodulär, erhaben, ulzerös; rot-violette Farbe; Prädilektionsstellen vor allem am Gaumen, häufig paarig. Seltener an der Gingiva. Vereinzelt auch Manifestationen im Bereich des Oropharynx, der Wangenschleimhaut, der Lippen, des Massetermuskels und der Gl. parotis. Initial keine, später moderate bis starke Schmerzen, Blutung bei Trauma möglich. HHV-8 ist wohl ätiologischer Faktor des Angiosarkoms (Wolf 2004, Eaton 2010). Zur Therapie siehe Kapitel *Kaposi-Sarkom*.

Orale Non-Hodgkin-Lymphome: Fest-elastische, weißlich oder rötliche, solitäre Schwellung mit oder ohne Ulzeration, auch Knochendestruktionen werden beobachtet. Prädilektionsstellen: Gingiva, Gaumen, Rachen. Histologisch meist immunoblastische und kleinzellige „Non-cleaved"-Lymphome, die teilweise Burkitt-ähnliche

Charakteristika aufweisen. Symptomatik: Initial keine, bei Ulzeration moderate bis starke Schmerzen. Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich. Therapie: Neben der Einleitung oder ggf. Optimierung der ART Chemotherapie, siehe auch Kapitel *Maligne Lymphome*.

Plattenepithelkarzinom: Rot-weiße, nicht ausheilende Ulzeration mit aufgeworfenem Rand; im fortgeschrittenen Stadium mit Verhärtung oder Aufsitz auf verhärteter Gewebemasse. Prädilektionsstelle Zunge. Initial keine, bei Ulzeration moderate bis starke Schmerzen. Biopsie erforderlich. Die Therapie richtet sich nach Ausbreitung und histologischem Typ des Tumors. Die Einleitung oder ggf. Optimierung der ART ist obligat. Für weitere Informationen siehe Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (AWMF 007/100OL).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Einige orale Erkrankungen werden ausschließlich unter ART beobachtet („primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen"). Erkrankungen, die in der OHARA-Klassifikation geführt werden, deren Auftreten aber verstärkt unter ART beobachtet wird, werden als „sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen" bezeichnet.

Primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Dysgeusie: Geschmacksveränderungen, die oft mit einer metallischen Geschmacksempfindung ohne entsprechenden Reiz einhergehen, sind mit einer Prävalenz von bis zu 10 % die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer ART. Insbesondere PIs und NRTIs scheinen mit Dysgeusien assoziiert zu sein, wobei die klinischen Angaben bei Ritonavir imponieren. Auch bei Saquinavir und Lopinavir bzw. AZT und 3TC wird Dysgeusie in der Fachinformation aufgeführt.

Hyperpigmentierungen der Mundschleimhaut: Medikamentös bedingte Melanin-Anhäufungen führen zu Pigmentablagerungen in der basalen Epithelschicht (Borrás-Blasco 2008). Oft, aber keineswegs immer sind AZT und/oder Ketoconazol Ursache (Langford 1989). In jedem Fall ist es ratsam, orale Hyperpigmentierungen nach (jeglicher) Medikamenteneinnahme zu dokumentieren, um die Ätiologie klären zu können.

(Peri)orale Parästhesien: wurden unter alten PIs (vor allem Amprenavir) häufig beschrieben (McMahon 2001, Goodgame 2000), zum Teil auch unter Ritonavir (Scully 2001, Nadler 2003); unter modernen ART-Regimen sind sie selten.

Sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Orale Ulzera: Besondere Beachtung bedarf die Entwicklung oraler Ulzera beim Einsatz von Abacavir, wo es als klinisches Zeichen einer möglichen Hypersensitivitätsreaktion gelten kann (Stekler 2006). Therapie: s. Idiopathische Zustände.

Orale Warzen: Auffällig ist die Prävalenz oraler Warzen im Zusammenhang mit ART. Die Warzen können ohne intensive kurative Therapie durch Mikrotraumata bei der Mundhygiene rasch in der Mundhöhle disseminieren und dann kaum beherrschbar werden (King 2002). Die Prävalenz ist unter PI-Regimen doppelt so hoch verglichen mit PI-freien Regimen und sechsfach höher als bei untherapierten Personen (Greenspan 2001). Verschiedene Studien haben bestätigt, dass die HPV-Infektion ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ist. Allerdings scheinen HPV-bedingte Kanzerosen eine bessere Prognose und andere Risikofaktoren aufzuweisen als die Nicht-HPV-bedingten. Das erhöhte Risiko einer HIV/HPV-Koinfektion wurde auch mit Immundefizienz, ART, dem Älterwerden der Menschen mit HIV, aber auch mit direkten Interaktionen zwischen beiden Viren

erklärt. Besonders HPV-32 scheint bedeutsam zu sein (Syrjänen 2011). In einer kontrollierten Querschnittstudie in Berlin bei HIV-infizierten PatientInnen unter ART lag die Prävalenz oraler Warzen bei 4 %, verglichen mit 0 % bei untherapierten Personen mit HIV(Jordan 2007). Therapie: s. gleichnamiges Kapitel oben.

Rekurrierende aphthöse Stomatitis s. Idiopathische Zustände.

Speicheldrüsenerkrankungen: s. gleichnamiges Kapitel oben. Neben der Parotishypertrophie und Hyposalivation wurde auch von Hypersekretionen berichtet (Shetty 2005). Klinisch bedeutsamer ist jedoch die Hyposalivation, die zu einer ungünstigen Verschiebung des biologischen Gleichgewichts in der Mundhöhle führt und so ein Risiko für Karies, vor allem an den Zahnwurzeln, aber auch für Parodontitis darstellt.

Infektionsrisiko für das Behandlungsteam

Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen wurde 1991, also noch vor der ART-Einführung, auf 1:416.000 bis 1:2.600.000 geschätzt, im Vergleich zu 1:46.000 bei allgemeinchirurgischen Eingriffen (Lutz 1991). Das durchschnittliche Risiko einer HIV-Transmission nach perkutaner Exposition mit Blut wurde mit 0,3 % angegeben (in Vergleich: HCV 3 %, HBV 30 %), das heißt, im Mittel fuhrt eine von 330 Expositionen zu einer HIV-Infektion (CDC 1989). Das Transmissionsrisiko liegt in der HAART-Ära um ein Vielfaches geringer, wenn eine dauerhafte Virussuppression erreicht wird und wird derzeit für praktisch ausgeschlossen gehalten (Vernazza 2008). Berechnungen zur absoluten infektiösen Dosis erfolgt aus In-vitro-Daten und indirekt aus Infektionsereignissen nach Nadelstichverletzung. Demnach sind 100 bis 1.000 Viruspartikel für eine HIV-Infektion erforderlich (Coll 1997, Rusert 2004, Cohen 2011). Bei einer antiretroviralen Virussuppression unterhalb der Nachweisgrenze, die derzeit bei 20 bis 50 RNA-Kopien pro ml Blut liegt, wären somit für eine HIV-Infektion mindestens 2 ml erforderlich. Verglichen mit der typischen Flüssigkeitsmenge einer Ampulle zur Lokalanästhesie in der Zahnmedizin mit 1,7 ml ist dieses Volumen zur akzidentellen Inkorporation bei zahnärztlichen Routineeingriffen kaum vorstellbar. Dies bedeutet jedoch auch, dass eine berufliche HIV-Infektion bei Menschen mit unkontrollierter HIV-Viruslast grundsätzlich nicht auszuschließen ist. Zur Indikation beruflich bedingter Expositionen wird auf das Kapitel zur Postexpositionsprophylaxe verwiesen. Der Erfolg wird mit 80 % beziffert (Rey 2011). Von antiretroviral behandelten Personen mit HIV in der zahnärztlichen Praxis geht demnach für das Praxisteam kein erhöhtes Infektionsrisiko aus. Eher der Mensch, der sich möglicherweise seiner eigenen HIV-Infektion bislang nicht bewusst ist und dann eine unkontrollierte Viruslast aufweist, kann statistisch betrachtet relevant sein. Bei Einhaltung der für die zahnärztliche Tätigkeit vorgesehenen allgemeinen Infektionsschutzmaßnahmen und der Berücksichtigung grundlegender Barriereteчniken ist eine berufliche HIV-Infektion kaum relevant und weltweit seit fast einem Vierteljahrhundert anekdotisch (Jordan 2007c). Dennoch fühlt sich immer noch etwa jeder zweite Mensch mit HIV bei der zahnärztlichen Behandlung stigmatisiert, das mitunter sogar zu einem Vermeidungsverhalten bei der kontrollorientierten Inanspruchnahme zahnärztlicher Dienstleistungen führt (ca. 15 %) (Okala 2018). Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut hat die Maßnahmen zur „Infektionsprävention in der Zahnheilkunde – Anforderungen an die Hygiene“ in einer Empfehlung zusammengefasst (Robert-Koch-Institut 2006). DAIG und DAGNAE haben außerdem eine gemeinsame Stellungnahme zur zahnmedizinischen Betreuung HIV-infizierter Menschen herausgegeben, in der die hier vorgebrachten Argumente unterstützt werden (DAIG/DAGNÄ 2010). Für das zahnärztliche Team ist eine

Broschüre (DAH, BZÄK 2016) sowie ein Youtube-Video zum angemessenen Umgang in der zahnärztlichen Praxis erschienen (https://www.youtube.com/watch?v=zOZrJw_aleQ&feature=youtu.be).

Literatur

Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;28:445-9.

Aquino-García SI, Rivas MA, Ceballos-Salobreña A, et al. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing HAART including efavirenz. AIDS Res Hum Retroviruses 2008;24:815-20.

Axéll T, Azul AM, Challacombe S, et al. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus. J Oral Pathol Med 1993;22:289-91.

Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4:1333-40.

Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. J Antimicrob Chemother 2008;62:879-88.

Centers for disease control. Giudelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. MMWR 1989;38:S6.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. New Engl J Med 2011;365:493-505.

Coll O, Hernandez M, Boucher CA, et al. Vertical HIV-transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997;14:26-30.

DAH/BZÄK, Keine Angst vor HIV, HBV und HCV! Informationen für das zahnärztliche Behandlungsteam. Berlin, 2016.

DAIG/DAGNÄ, Deutsche AIDS-Gesellschaft/Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. Die zahnmedizinische Betreuung HIV-infizierter Menschen. Bonn/Berlin, 2010.

Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. 2013

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms 2012, 2. Auflage 2012.

Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. Kaposi Sarkom. 2002a.

Deutsche Krebsgesellschaft. Leitlinien. Non-Hodgkin-lymphome. 2009.

Eaton C, Dorer R, Aboulafia DM. Human Herpesvirus-8 infection associated with Kaposi sarcoma, Multicentric Castleman's Disease, and Plasmablastic Microlymphoma in man with AIDS: A case report with review of pathophysiologic processes. Pathol Res Int 2011:647518.

Goodgame JC, Pattage JC, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults. Antivir Ther 2000;5:215-25.

Greenspan D, Canchola A, MacPhail L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. Lancet 2001;357:1411-2.

Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, et al. Oral „hairy" leucoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. Lancet 1984;348:831-4.

Hodgson TA, Greenspan D, Greenspan JS. Oral lesions of HIV disease and HAART in industrialized countries. Adv Dent Res 2006;19:57-62.

Iltin PH, Lautenschläger S, Flückiger R, et al. Oral manifestations in HIV-infected patients: diagnosis and management. J Am Acad Dermatol 1993;29:749-56.

Jordan RA. Implikationen der antiretroviralen Therapie in der Oralmedizin – Eine Literaturübersicht. Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 2007a;20:1210-22.

Jordan RA. Infektionserkrankungen und Zahnmedizin – Wie gefährlich sind sie für Patient und Arzt? Zahn Prax 2007c;10:112-5.

Jordan RA, Gängler P, Raetzke P. Prävalenz oraler Manifestationen bei HIV-seropositiven Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie. Dtsch Zahnärztl Z 2007b;62:376-85.

Jordan RA, Lucaciu A, Schaper K, Jöhren HP, Zimmer S. Effectiveness of Systematic Periodontal Treatment in Male HIV-Infected Patients after 9 Years: A Case Series. Adv Med 2018: 4135607

King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, et al. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunideficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. Clin Infect Dis 2002;34:641-8.

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde – Anforderungen an die Hygiene. Bundesgeundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2006;49:375-94.

Krown SE, Testa MA, Juang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trial Group staging classification. J Clin Oncol 1997;15:3085-92.

Langford A, Pohle HD, Zhang X, Reichart P. Oral hyperpigmentation in HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;67:301-7.

Lutz B. Prevention of transmission of blood borne pathogens of patients during invasive procedures. AIDS Inf Exch 1991;8:2-11.

Meyer-Lückel H, Kielbassa AM. Die Verwendung von Speichelersatzmitteln bei Patienten mit Xerostomie. Dtsch Zahnärztl Z 2002;57:335-44.

McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapiy-naive HIV-1-infected adults. Antivir Ther 2001;6:105-14.

Mulligan R, Seirawan H, Alves ME, et al. Oral health-related quality of life among HIV-infected and at-risk women. Community Dent Oral Epidemiol. 2008;36:549-57.

Murdaca G, Campelli A, Setti M, Indiveri F, Puppo F. Complete remission of AIDS/Kaposi's sarcoma after tretment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitores an one non-nucleoside reverse transcriptase inhibotr. AIDS 2002;16:304-5.

Nadler JP, Gathe JC, Pollard RB, et al. Twice-daily amprenavir 1200 mg versus amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg, in combination with at least 2 other antiretroviral drugs, in HIV-1-infected patients. BMC Infect Dis 2003;3:10.

Okala S, Doughty J, Watt RG, et al. The People Living with HIV STIGMASurvey UK 2015: Stigmatising experiences and dental care. Br Dent J 2019, 225:143-50.

Ortega KL, Vale DA, Magalhaes MH. Impact of PI and NNRTI HAART-based therapy on oral lesions of Brazilian HIV-infected patients. J Oral Pathol Med 2009;38:489-94.

Rey D. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. Expert Rev Anto Infect Ther 2011;9:431-42.

Robert-Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde-Anforderungen an die Hygiene. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2006;49:375-394.

Robinson P, Sheiham A, Challacombe S, et al. The periodontal health of homosexual men with HIV infection: a controlled study. Oral Dis 1996;2:45-52.

Rusert P, Fischer M, Joos B, et al. Quantification of infectious HIV-1 plasma viral load using a boosted in vitro infection protocol. Virology 2004;326:113-29.

Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. Oral Dis 2001;7:205-10.

Shetty K. Dentistry. Implications and management of xerostomia in the HIV patient. HIV Clin 2005;17:8-10.

Shiboski CH, Patton LL, Webster-Cyriaque JY, et al. The Oral HIV/AIDS Research Allicance: updated case definitions of oral disease endpoints. J Oral Pathol Med 2009;38:481-8.

Soares GB, Garbin CA, Rovida TA et al. Oral health associated with quality of life of people living with HIV/AIDS in Brazil. Health Qual Life Outcomes 2014;12:28.

Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. AIDS 2006;12:1269-74.

Syrjänen S. Human papillomavirus Infection and its Association with HIV. Adv Dent Res 2011;23:84-9.

Tenenbaum H, Mock D, Simor A. Periodontitis as an early presentation of HIV infection. Calif Med Assoc J 1991;144:1265-9.

Tomar SL, Swango PA, Kleinman DV, et al. Loss of periodontal attachment in HIV-seropositive military personnel. J Periodontol 1995;66:421-8.

van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 1999;58:465-74.

Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV transmission under highly active antiretroviral therapy. Lancet 2008;372:1806-7.

Walling DM, Etienne W, Ray AJ, et al. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. J Infect Dis 2004;190:387-95.

Williams-Wiles L, Vieira AL. HIV status does not worsen oral health outcomes. J Clin Periodontol 2019;46:640-1.

Winkler JR, Robertson RB. Periodontal disease associated with HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:145.

Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. HIV-Infektion – AIDS. In: Rateitschak KH, Wolf HF, Hrsg. Farbatlanten der Zahnmedizin 1 Parodontologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag;2004,p 139.

Yengopal V, Naidoo S. Do oral lesions associated with HIV affect quality of life? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;106:66-73.

Zimmer S, Bergmann N, Gabrun E, et al. Association between oral health-related and general health-related quality of life in subjects attending dental offices in Germany. J Public Health Dent 2010;70:167-70.

Appendix: Klassifikation HIV-bedingter oraler Erkrankungen, 2008/2011

HIV-assoziierte orale Erkrankungen (2008)	
1 Mykosen	1.1 Pseudomembranöse Candidiasis 1.2 Erythematöse Candidiasis 1.3 Cheilitis angularis
2 Virusinfektionen	2.1 Orale Haarleukoplakie 2.2 Orale Warzen 2.3 Herpes labialis 2.4 Rekurrierender intraoraler Herpes simplex
3 Idiopathische Zustände	3.1 Rekurrierende aphthöse Stomatitis 3.2 Nekrotisierende ulzerierende Stomatitis/Orale Ulzera NOS*
4 Bakterielle Infektionen	4.1 Nekrotisierende ulzer. Gingivitis und Parodontitis
5 Speicheldrüsenerkrankungen	5.1 Parotishypertrophie 5.2 Hyposalivation
6 Neoplasien	6.1 Orales Kaposi-Sarkom 6.2 Orales Non-Hodgkin-Lymphom 6.3 Plattenepithelkarzinom
Unerwünschte orale Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente (2011)	
A1 Primäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen	A1.1 Dysgeusie A1.2 Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut A1.3 (Peri)orale Parästhesien
A2 Sekundäre unerwünschte Arzneimittelwirkungen	A2.1 Orale Ulzera A2.2 Orale Warzen A2.3 Rekurrierende aphthöse Stomatitis A2.4 Speicheldrüsenerkrankungen

*NOS = nicht näher bezeichnet. Anmerkung: Unter primären unerwünschten oralen Arzneimittelwirkungen antiretroviraler Medikamente werden solche verstanden, die in der Klassifikation weiterhin nicht als HIV-bedingte orale Erkrankungen angesehen werden. Als sekundäre Arzneimittelwirkungen werden die oralen Erkrankungen bezeichnet, die in der OHARA-Klassifikation bereits als HIV-bedingte Erkrankungen verzeichnet sind.

28. HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) und HIV-assoziierte Myelopathie

CHRISTIAN EGGERS UND THORSTEN ROSENKRANZ

HAND

Die HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (engl. HIV-1-associated neurocognitive disorder (HAND) beruht auf einer Infektion zerebraler Makrophagen und Mikrogliazellen mit HIV. Neurone werden praktisch nicht infiziert, jedoch kommt es über immunpathologische Mechanismen zur Funktions- und strukturellen Störung dieser Zellen. Das ZNS ist bezüglich Virusreplikation und viraler Quasispezies ein vom hämatolymphatischen System partiell unabhängiges Kompartiment (Eggers 2003). Autoptisch zeigen Menschen mit fortgeschrittener HIV-Infektion neben „klassischer" Histopathologie auch Aspekte einer Alzheimer-Pathologie und unspezifische histologische Veränderungen (Everall 2009). Die HAND-Klassifikation unterscheidet die Stadien bzw. Schweregrade „asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigung (impairment)" (ANI), „milde neurokognitive Störung (disorder)" (MND) und „HIV-assoziierte Demenz" (HAD) (Antinori 2007).

Tabelle 1: Die Kategorien von HAND („Frascati-Kriterien", Antinori 2007)

HIV-1-associated asymptomatic neurocognitive impairment (ANI)	Kognitiv-Psychologische Testung (Alters- und Bildungs-normierte Bewertung) mit Verschlechterung um ≥ 1 Standardabweichung (SD) in ≥ 2 funktionellen Domänen (Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/exekutiv, verbales Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, perzeptuell/motorisch) Die Störung ist *nicht* alltagsrelevant (z.B. kognitive Genauigkeit, geringere Arbeitseffektivität, Haushaltsführung, soziale Aktivitäten)
HIV-1-associated mild neuro-cognitive disorder (MND)	Kognitiv-Psychologische Testung wie ANI Mindestens geringe Störung der Alltagsaktivitäten, nach Eigen- oder Fremdanamnese
HIV-1-associated dementia (HAD)	Kognitiv-Psychologische Testung wie ANI, aber Verschlechterung um 2 Standardabweichungen Ausgeprägte Störung der Alltagsaktivitäten

Mit ART ist die Prävalenz schwerer Fälle deutlich zurückgegangen, die der leichten aber gestiegen (Heaton 2010). Je nach Methodik findet man eine gestörte Neurokognition bei 20–50 % (Heaton 2010, Sacktor 2016), besonders bei komorbiden und älteren Menschen mit HIV (Heaton 2015, Goodkin 2017). Ab einem Alter von 50 Jahren besteht auch bei supprimierter Plasma-Viruslast ein höheres Risiko für Demenzen insgesamt, also nicht nur für HIV-assoziierte Formen (Lam 2021). Im Stadium CDC A ist die Häufigkeit leichter bis mäßiger neurokognitiver Störungen heute höher. Die Frascati-Definition erfährt allerdings Kritik, da sie zu einer hohen Zahl von neurokognitiv geringgradig „Kranken" führt, was sich in der täglichen Erfahrung oft nicht wiederfindet (Gisslen 2011). HAND ist mit verkürztem Überleben und schlechterer Therapie-Adhärenz assoziiert (Albert 1999, Vivithanaporn 2010). Menschen mit HIV im Stadium ANI haben ein größeres Risiko für die Konversion in ein symptomatisches HAND (Grant 2014). Bei untherapierten Personen ist die Behandelbarkeit von HAND mittels ART unstrittig (Zhuang 2017). Bei bereits bestehender Behandlung ist der Effekt weniger klar bzw. strittig. Trotz supprimierter Plasmavirämie sind chronisch progrediente und teils fluktuierende kognitive

Störungen möglich (Brew 2004, Antinori 2007, Simioni 2010, Grant 2014). Ein früher Therapiebeginn mindert die Inzidenz von HAND (Crum-Cianflone 2013). Im Verlauf über Jahre kommt es ebenso häufig zu Verbesserungen wie Verschlechterungen bzw. einer Stabilität in den kognitiven Leistungen (Sacktor 2016). Bezüglich der Erwerbsarbeit relevante neurokognitive Störungen treten auch trotz guter Virussuppression und gutem Immunstatus auf (Dore 2003).
Bei unbehandelter Infektion sind die Liquor- und Plasma-Viruslast signifikante Prädiktoren der Entwicklung von HAND. Jedoch gilt dies umso weniger, je erfolgreicher die Viruslast supprimiert ist. Jüngere Quer- und Längsschnitt-Studien ermittelten vielmehr folgende Risikofaktoren für kognitive Störungen: niedriger CD4-Zell-Nadir, vorbestehende schwere Immunsuppression bzw. AIDS, längere Dauer der HIV-Infektion, geringerer Bildungsgrad, höheres Alter, Adipositas, Diabetes und erhöhte Plasmakonzentrationen von TNF-alpha und MCP-1 (Sevigny 2004, Robertson 2007, Tozzi 2007, Bhaskaran 2008, Heaton 2010, Ellis 2011, Mind Exchange Working 2013, Grant 2014, Heaton 2015, Goodkin 2017, Rubin 2019a). Die Entwicklung und Persistenz von HAND trotz ART ist eventuell erklärbar durch chronische Immunaktivierung im ZNS (Eden 2007, Lackner 2010, Vera 2016), was eine „Abkoppelung" des Gehirns vom systemischen Kompartiment nahelegt. Intakte und wahrscheinlich replikationskompetente provirale DNA im Hirnparenchym konnte noch nach mehr als zwei Jahren bestehender Plasma-Virussuppression in 6 von 9 Fällen nachgewiesen werden (Cochrane 2022). Einige Erkrankte, bei denen wenige Monate vor dem Tod HAND diagnostiziert worden war, zeigten postmortem keine aktive Virusreplikation im Hirnparenchym, wohl aber starke Zeichen der Immunaktivierung und Neurodegeneration (Desplats 2013, Gelman 2013). Ob eine HCV-Infektion per se eine neurokognitive Störung induziert, ist unklar (Clifford 2015).
Bei 1–4 % aller Personen mit gut supprimierter Plasma-Viruslast kommt es zu einem sogenannten *CSF viral escape* (Mastrangelo 2019, Pérez-Valero 2019). Dies ist definiert durch eine im Liquor höhere Viruslast als im Plasma; oft ist diese im Plasma unter der Nachweisgrenze. Klinisch bestehen meist Kopfschmerzen, kognitive oder fokale neurologische Zeichen; manche Fälle sind asymptomatisch (Chan 2021). Das MRT zeigt meist Hyperintensitäten der weißen Substanz. Der Liquor ist meist mäßig entzündlich, die Viren im Liquor können zum Plasma diskordante Resistenzen aufweisen. Histopathologisch fallen oft zahlreiche perivaskulär lokalisierte, teils in unmittelbarer Nähe zu Neuronen gelegene CD8-positive Lymphozyten auf. Pathogenetisch wird bei supprimiertem Virus in Blut und ZNS ein Immunrekonstitutionssyndrom gegen HIV selbst angenommen.

Klinik

HAND wird zu den subkortikalen Demenzen gerechnet. Durch den breiten Einsatz von ART hat sich das klinische Bild zu mehr kortikalen Zeichen wie mnestischen Störungen verschoben (Heaton 2011). Motorische und vegetative Phänomene sind seltener geworden, sie treten erst im fortgeschrittenen Stadium auf.
HAND entwickelt sich über Wochen und Monate. Bei schnellerer Entwicklung ist an andere Ursachen zu denken. Ist der oder die Betroffene durch Fieber, Müdigkeit, Sedierung oder eine akute Erkrankung in einem reduzierten Allgemein- bzw. Bewusstseinszustand, darf die Diagnose nur nach einer Verlaufsuntersuchung unter gebesserten Bedingungen gestellt werden.
Wenn Betroffene kognitive Beschwerden vorbringen, heißt dies noch nicht, dass sie auch tatsächlich objektiv kognitiv eingeschränkt sind. Die Korrelation zwischen subjektiven Klagen und neuropsychologisch objektivierbaren Störungen ist gering (Simioni 2010). Bei tatsächlichen Störungen wird deren Ausmaß oft eher als gering

Tabelle 2: Symptome der HAND (eigen- und fremdanamnestisch)

Kognition	Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verlangsamung aller gedanklichen Leistungen (Auffassung, Verarbeitung)
Emotional	Verlust von Antrieb und Initiative, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit
Motorik	Verlangsamung und Störung der Feinmotorik (z.B. Tippen auf Rechnertastatur, Knöpfe schließen), Gangstörung
Vegetativ	Miktionsstörung (Dranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz

Tabelle 3: Befunde bei der HAND

Psychopathologischer Befund	In frühen Stadien verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitsverflachung, Aspontaneität, Ablenkbarkeit Im fortgeschrittenen Stadium zusätzlich Zeitgitterstörung, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation. Im Endstadium Mutismus
Neuropsychologischer Befund	Abnahme von Merkfähigkeit (Erinnern genannter Gegenstände, Ziffernspanne) und mentaler Flexibilität (rückwärts buchstabieren), gestörte Exekutivfunktionen (Pfadfindertest). Psychomotorische Verlangsamung (z.B. Monate rückwärts aufsagen)
Neurologischer Befund	Frühes Stadium (ANI) oft unauffällig. Im mittleren und späten Stadium (MND, HAD): Gangunsicherheit, Verlangsamung schneller alternierender Bewegungen, Hypomimie, gel. kleinschrittiger Gang und Tremor. Später Steigerung der Muskeleigenreflexe mit positivem Babinski, Verlangsamung der Blicksakkaden, positiver Palmomental-, Greif- und Glabellareflex, Sphinkterstörung. Gelegentlich begleitende Polyneuropathie. Im Endstadium spastische Tetraplegie und Inkontinenz

eingeschätzt, wohingegen bei bestehender Depression das Maß der kognitiven Störung eher überschätzt wird (Thames 2011). Die Symptome werden von Angehörigen manchmal eher bemerkt als von den Betroffenen selbst (Fremdanamnese!). Typische Klagen sind Verlangsamung, Gedächtnis-, Konzentrations- und Antriebsstörungen, milde depressive Symptome und affektive Verflachung. Zu Symptomen und Befunden siehe Tabellen 2 und 3.
Eindeutige Vigilanzstörung, Herd- bzw. Seitenzeichen (z. B. Hemiparese, Aphasie) oder Meningismus gehören ebenso wenig zum Bild wie psychotische Symptome ohne begleitende kognitiv-motorische Störung. Die Koinzidenz von HAND und Psychose ist gering. Auch fokale und generalisierte epileptische Anfälle sind selten.

Diagnostik

Die Diagnose HAND wird aus der Zusammenschau klinischer, neuropsychologischer und technischer Befunde gestellt und bedarf immer des Ausschlusses anderer Erkrankungen (Tabelle 3). Kein technischer Befund für sich allein belegt die Diagnose HAND.

Klinisch steht die kognitive Störung im Vordergrund. Psychopathologische und mehr noch motorische Störungen können am Anfang fehlen oder diskret sein, sind aber bei ausgeprägter Demenz (Stadium HAD) praktisch immer vorhanden (Tabelle 2). Einfache Screening-Tests für kognitive Störungen sind die HIV-Demenz-Skala (Morgan 2008, Zipursky 2013) und der etwas umfassendere MOCA-Test, der auch gut bei Alzheimer-Demenz einsetzbar ist (Overton 2013).

Tabelle 4: Differentialdiagnosen der (ausgeprägteren) HAND und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Primäre und degenerative Demenzen: mikroangiopathische Leukenzephalopathie, M. Alzheimer, Lewy-Körper-Demenz, Frontotemporale Demenz, Normaldruckhydrocephalus, M. Parkinson	Anamnese (für die Erkrankung typische Störungsmuster, Familienanamnese, art. Hypertonie mit Endorganschäden) detaillierter neurologischer Befund neuropsychologisch-kognitives Profil MRT, PET etc. mit typischen Befunden Liquordruckmessung und ggfs. probatorisches Ablassen von Liquor Liquor mit „Demenz-Markern“ wie z.B. Aß42, tau, phospho-tau
Creutzfeld-Jakob-Krankheit	14-3-3-Protein und tau im Liquor, EEG, MRT
Depression mit „Pseudodemenz“	psychiatrische Untersuchung
Intoxikation	Medikamentenspiegel / Drogenscreening
Progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML), klassische Form	MRT mit einzelnen oder multiplen Läsionen der weißen Substanz (ohne KM-Anreicherung, Ödem oder Raumforderung). Liquor: keine Entzündungszeichen, aber positiv für PCR auf JC-Virus (JCV)
PML im Rahmen eines Immunrekonstitutionsphänomens (IRIS)	MRT mit KM-Anreicherung, Ödem und ggf. Raumforderung. Liquor: ggf. Entzündungszeichen, PCR-Nachweis von JCV-DNA
Metabolische Enzephalopathie und schlechter AZ	Labor (Elektroyte, Niere, Leber, ggf. Schilddrüse und Cortisol, Blutbild) Vit-B12-Mangel (Methylmalonsäure und Homozystein i. S.) Hypoxämie? (Blutgasanalyse) starke AZ-Minderung? (Bettlägerigkeit bei Kachexie, Fieber)
Neurolues	Antikörperdiagnostik und Liquoranalyse (Pleozytose ≥15/µl) (typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen)
primäres ZNS-Lymphom	CT / MRT / PET oder SPECT (uni- oder multifokale, meist ventrikelnahe Läsionen; in der DWI verminderte Diffusion) Liquor-Zytologie (ggf. Immunzytologie) EBV-PCR (PZNSL sind fast immer EBV-induziert)
Toxoplasmose	CT / MRT (uni- oder multifokale KM-aufnehmende Läsionen; in der DWI vermehrte Diffusion im Abszesskern) Antikörper in Serum und Liquor (Seronegativität bei Toxoplasmose selten)
CMV-Enzephalitis	Liquor mit CMV-PCR und pp65-Antigen im EDTA-Blut; CMV-Serologie; MRT (subependymale KM-Anreicherung); Augenarzt
Kryptokokkose	Liquor (Eröffnungsdruck oft erhöht, Zellzahl und Eiweiß manchmal normal), Tuschefärbung, Pilzkultur, Kryptokokken-Antigen
VZV-Enzephalitis	Liquor mit VZV-PCR und Serologie in Blut

Goldstandard ist aber die umfassende neuropsychologische Testung von mindestens fünf kognitiven Domänen (Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/Exekutivfunktion, Lernen/Abruf, Geschwindigkeit der Informations-verarbeitung, feinmotorische Fertigkeiten). Mit der Alterung der HIV-Population wird auch die Differentialdiagnostik zu altersabhängigen Formen der Demenz wie zum Beispiel Alzheimer, vaskulärer Demenz, Lewy-Körper-Krankheit oder depressiver Pseudodemenz immer wichtiger.

Aufgabe der **Zusatzdiagnostik** ist der Ausschluss von Differentialdiagnosen. In den Stadien ANI und MND kann das Routine-MRT flächige, diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der weißen Substanz (WML) zeigen, die aber nicht notwendig mit neurokognitiver Störung korrelieren (Mina 2021). Im Stadium der Demenz (HAD) sind diese Auffälligkeiten häufiger und stärker ausgeprägt und werden oft von einer globalen Hirnatrophie begleitet. Diese Befunde können bei älteren und zusätzlich hypertensiven Personen auch auf eine mikroangiopathische Leukenzephalopathie (small vessel disease, SAE) hinweisen (Mina 2021). Im Unterschied zur PML sind die sogenannten U-Fasern meist nicht beteiligt, d.h. die Marklagerveränderungen reichen nicht bis ans Rindenband heran. Deutlich asymmetrische Hyperintensitäten, multiple Infarkte, Ödem, Raumforderung und Kontrastmittel-Aufnahme passen nicht zu HAND.

Bei der voll entwickelten HIV-Demenz (HAD) und im Stadium AIDS (ohne aktive ZNS-Krankheit wie z.B. Kryptokokkose) ist die Zellzahl im **Liquor** meist normal bis eher niedrig. In den Stadien CDC A und B kann ist sie normal oder leicht erhöht sein. Beim Immunrekonstitutionssyndrom oder nur partiell wirksamer ART kann sie auch mäßig erhöht sein, was dann einen entzündlichen Charakter von HAND nahelegt. Gesamteiweiß und Albumin-Quotient können gering erhöht sein (Schrankenstörung). Oligoklonale Banden und ein erhöhter IgG-Quotient als Ausdruck einer autochthonen IgG-Produktion im ZNS finden sich schon früh nach Infektion bei fast allen HIV-Infizierten und sind damit nicht für HAND spezifisch.

Ohne ART ist die **Viruslast im Liquor** gegenüber Nicht-Dementen erhöht, nicht jedoch bei antiretroviraler Behandlung (McArthur 2004). Unter Verwendung eines ultrasensitiven Assays (Nachweisgrenze 1 Kopie/ml) bestand allerdings eine Korrelation zwischen Viruslast im Liquor und kognitiven Störungen (Anderson 2021).

In der Abgrenzung zur Alzheimer-Demenz und der Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung kann die Bestimmung der Proteine Aβ42, τ (tau), Phospho-τ und Proteins 14-3-3 im Liquor sinnvoll sein. Isolierte Veränderungen des Aß42 (pathologisch sind erniedrigte Werte) sind auch bei HAND gefunden worden (Fields 2020).

Das Elektroenzephalogramm (**EEG**) ist normal bzw. es besteht eine geringe Verlangsamung des Grundrhythmus im Sinne einer leichten Allgemeinveränderung. Eine mittlere oder schwere Allgemeinveränderung oder deutliche und kontinuierlich auftretende Herdbefunde sprechen für andere Krankheiten.

Bei der häufigen **depressiven Pseudodemenz** (Pence 2012) kontrastiert das hohe Maß an Klagen über kognitive Störungen mit den objektiv nicht pathologischen Leistungen in der neuropsychologischen Testung (Thames 2011).

Screening und Therapie

Ein **Screening** auf HAND wird für alle HIV-Infizierten unabhängig vom Immun- und Therapiestatus empfohlen (Mind Exchange Working 2013, www.eacsociety. org/guide lines). Dies sollte vor ART-Beginn geschehen, damit Baseline-Daten vorliegen. Je nach Risiko sollte alle 6 bis 24 Monate gescreent werden. Geeignete Instrumente zum Screening sind HIV-Demenz-Skala, der MoCA-Test und das „NEU screen"-Instrument

(Morgan 2008, Munoz-Moreno 2013, Brouillette 2015). Bei abnormalem Resultat sollten die Betroffenen umfassend neurologisch und neuropsychologisch-kognitiv untersucht werden.
Das Ziel einer kausalen Therapie von HAND ist die Suppression der Virusreplikation im ZNS. Auch wenn das ZNS ein eigenständiges Kompartiment der Virusreplikation ist, führt die ART zu einem meist raschen Abfall der Viruslast auch im Liquor (Eggers 1999+2003) mit Besserung der Klinik innerhalb der ersten 3–9 Monate (Price 1999, Cysique 2009, Zhuang 2017). Der klinische Effekt ist allerdings sehr variabel und reicht von massiver Besserung bei therapie-naiven, schwer Dementen bis zu geringen oder uneindeutigen Effekten, vor allem bei therapie-erfahrenen Personen mit geringer Störung. Die Leukenzephalopathie im MRT kann zunächst progredient sein, ist nach ein bis zwei Jahren jedoch meist rückläufig. Die Gewährung einer unbefristeten Erwerbsunfähigkeit aufgrund eines leichten HAND oder des Verdachts darauf halten wir für nicht begründet.

Therapie: unklar bleibt weiterhin, welche antiretroviralen Substanzen in welcher Kombination am besten geeignet sind. Berichte über eine unzureichende Suppression der Liquor-Viruslast bei Monotherapie mit einem mäßig ZNS-gängigen PI (Gutmann 2010) belegen, dass die Penetration in den Liquor bzw. das Parenchym eine Rolle spielt. Letendre und Kollegen führten einen inzwischen mehrfach modifizierten „CNS penetration score" (CPE) ein, wobei die vierte (die höchste und damit am besten liquorgängige) Kategorie folgende Substanzen umfasst: AZT, Nevirapin, Indinavir/r, Dolutegravir. In Kategorie 3 sind: Abacavir, FTC, Etravirin, Efavirenz, Darunavir/r, Fosamprenavir/r, Lopinavir/r, Maraviroc, Raltegravir (Letendre 2011).
Die meisten Studien zeigten eine bessere Wirkung einer ART mit höherem CPE-Score auf die Suppression der Liquor-Viruslast (Letendre 2008, Cysique 2011, Cusini 2013). Bezüglich Neurokognition fanden die meisten Studien einen geringen aber signifikanten Effekt. Dies galt auch für Personen mit schon lange supprimierter Plasma-Viruslast (Winston 2010, Cusini 2013, Ellis 2014, Vassallo 2014). Eine kleine, randomisierte Studie zu Maraviroc als Intensivierung bei Plasma- und CSF-supprimierten männlichen Patienten mit HAND zeigte einen signifikanten Effekt (Gates 2016). Die etwas uneinheitlichen Ergebnisse sind vermutlich auf methodische Unterschiede z.B. in der Messung und Definition von „ZNS-Penetration" zurückzuführen. Die Bedeutung der Virussuppression im ZNS wird gestützt durch Fallserien. In diesen kam es bei nachweisbarer Virusreplikation im Liquor trotz langfristig negativer oder niedrigerer Viruslast im Plasma („viral escape") zu neurologischen Symptomen, die sich klinisch und virologisch nach Wechsel auf eine resistenz-adaptierte ART mit höherem CPE-Score besserten (Mastrangelo 2019).
Eine Arbeit suggerierte einen präventiven Effekt einer früh begonnenen ART (Ellis 2011). Virologisch stabil und komplett supprimierte Personen schnitten in mehreren Querschnittsstudien bezüglich Kognition und Hirnvolumen schlechter ab als vergleichbare HIV-negative Personen (Sanford 2018). Im Gegensatz dazu ergaben Längsschnittstudien mit Verlauf über wenige Jahre uneinheitliche Ergebnisse. Manche fanden eine schnellere kognitive Verschlechterung trotz Viruslast-Suppression (Gott 2017), andere dagegen den gleichen Verlauf der Kognition wie bei HIV-negativen Kontrollen (Sanford 2018). Eine Erklärung könnte sein, dass die frische bzw. frühe unbehandelte HIV-Infektion einen irreversiblen strukturellen Schaden setzt, der den oder die Betroffene funktionell quasi zurückwirft.
In einer aktuellen prospektiven Studie wurden 191 PatientInnen mit kognitiven Störungen trotz supprimierter Plasmaviruslast randomisiert, ihrer ART entweder Dolutegravir, Dolutegravir plus Maraviroc oder Placebo hinzuzufügen. Die kognitiven Leistungen und Depressions-Scores verbesserten sich in allen drei Armen ohne signifikanten Unterschied, was somit die Idee einer intensivierten ART bei Virus-

suppression ohne Hinweis auf „CSF viral escape“ nicht unterstützt (Letendre 2022). Eine kleine randomisierte Studie mit dem Antidepressivum Paroxetin ergab Hinweise für eine bessere Kognition (Sacktor 2018). Weitere, nicht primär antivirale Therapien mit dem Ziel der Modulation der zerebralen Entzündung, der Neurotransmission und der strukturellen neuronalen Integrität blieben ohne klinisch relevante Effekte (Sacktor 2011, Simioni 2013).

Wie in der allgemeinen Neurologie sind Klagen über kognitive Defizite nicht selten Ausdruck einer Depression („Pseudodemenz“), weshalb dies differentialdiagnostisch immer mitzudenken ist. Andererseits kann eine Depression besonders bei Frauen auch mit einer testpsychologisch objektivierbaren kognitiven Störung assoziiert sein (Rubin 2019b), weshalb die Diagnose Depression den Arzt oder die Ärztin nicht von der Notwendigkeit einer HAND-Diagnostik entbindet.

Nicht zur vernachlässigen ist die Behandlung von Begleiterkrankungen wie Hepatitis und Drogenabusus, von vaskulären Risikofaktoren und die Verbesserung der Adhärenz (Mind Exchange Working 2013). Bei neurologischen, kognitiven und psychiatrischen Beschwerden muss auch an eine Neurotoxizität antiretroviraler Substanzen gedacht werden, wobei dies für Efavirenz am besten dokumentiert ist (Hakkers 2019). Es gibt Berichte zu toxischen Wirkungen einer ansonsten suppressiven ART, die von einigen allerdings bezweifelt wurden (Munoz-Moreno 2010, Grund 2013). Im Verdachtsfall kann eine Modifikation der ART erwogen werden. Von Therapiepausen ist abzuraten (Mind Exchange Working 2013).

HIV-Myelopathie

Epidemiologie und Pathologie

Die HIV-Myelopathie (HIVM) ist bei antiretroviraler Behandlung sehr selten. Weil sie ohne die neuropsychologischen Störungen der HAD auftreten kann, gilt sie als eigenes Krankheitsbild. Histomorphologisches Korrelat ist eine Vakuolisierung des Rückenmarkes mit Betonung der Seitenstränge sowie das Auftreten Lipid-beladener Makrophagen (Petito 1985). Die Histopathologie ähnelt der bei funikulärer Myelose bei Vitamin-B12-Mangel. Da der Nachweis viraler Produkte in den Läsionen nicht immer gelingt, ist die Bedeutung der HIV-Infektion des Rückenmarkes für die HIVM nicht gesichert. Pathogenetisch wird eine Störung der Cobalamin-abhängigen Transmethylierung diskutiert. Die HIVM tritt in den späten HIV-Stadien auf. Nur ein Teil der Betroffenen mit autoptischem Befund einer HIVM hat eine entsprechende klinische Symptomatik (Dal Pan 1994).

Klinik und Diagnostik

Die Diagnose beruht auf dem klinischen Nachweis einer deutlich beinbetonten Tetrasymptomatik mit spastisch-ataktischem Gangbild, Hyperreflexie und positivem Babinski, Störung der Sphinkterkontrolle, ggf. erektiler Impotenz sowie geringen handschuh- und sockenförmigen sensiblen Störungen. Eine eigenständige HIVM kann nur dann diagnostiziert werden, wenn eine evtl. gleichzeitige dementive Störung gegenüber der myelopathischen deutlich zurücktritt. Entscheidend ist der Ausschluss von Differentialdiagnosen (Tabelle 5).

Therapie

Eine HIVM kann sich schon unter ART deutlich bessern (Oksenhendler 1990). Eine kontrollierte Studie zu L-Methionin ergab zwar eine elektrophysiologische, aber keine klinische Verbesserung.

Tabelle 5: Differentialdiagnosen der HIV-Myelopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)
Mechanische Myelonkompression (zervikale Myelopathie, Diskusprolaps)	Degenerative HWS-Veränderungen Im MRT Nachweis eines aufgebrauchten Liquorraumes und von Hyperintensitäten im Mark
Neurolues	Antikörper- und Liquordiagnostik (Pleozytose) – typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen
CMV-Myelopathie	Liquor (Entzündungszeichen), PCR auf CMV in Liquor Antikörper in Serum und Liquor (evtl. erhöhtes IgG, Antikörperindex)
Toxoplasmose	Kontrastmittel-anreichernder Herd im MRT
VZV-Myelitis	Liquor (deutliche Entzündungszeichen) Antikörper in Serum und Liquor, PCR auf VZV in Liquor Meist vorhergehende oder begleitende kutane Zoster-Manifestationen und begleitende Radikulitis
HSV-Myelitis	Liquor (Entzündung kann fehlen), PCR auf HSV
HTLV-1 (Tropische spastische Paraparese)	Auslandsaufenthalt in der Karibik, Westafrika und Ostasien meist chronischer Verlauf, Blasenstörung dazugehörig, entzündlicher Liquor, Antikörper gegen HTLV-1
Funikuläre Myelose	Vitamin B12-Spiegel, Makrozytose
heredo-degenerative Krankheiten (familiäre spastische Spinalparalyse, Adrenoleukodystrophie, Friedreich-Ataxie etc.)	geeignete Untersuchungen der allgemeinen Neurologie

Literatur

Albert S, Weber C, Todak G, et al. An Observed Performance Test of Medication Management Ability in HIV: Relation to Neuropsychological Status and Medication Adherence Outcomes. AIDS and Behavior 1999;3:121-128.

Anderson AM, Tang B, Vaida F, et al. Low-Level HIV RNA in Cerebrospinal Fluid and Neurocognitive Performance: A Longitudinal Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2021; 87:1196.

Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology 2007;69:1789-1799.

Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. Annals of Neurology 2008; 63:213-221.

Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. AIDS 2004;18 Suppl 1:S75-78.

Brouillette MJ, Mayo N, Fellows LK, et al. A better screening tool for HIV-associated neurocognitive disorders: is it what clinicians need? AIDS 2015; 29:895-902.

Chan TYH, De Zan V, Gregg A et al. The symptomatology of cerebrospinal fluid HIV RNA escape: a large case-series. AIDS 2021 ;35:2341.

Clifford DB, Vaida F, Kao YT, et al. Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfected people. Neurology 2015; 84:241-250.

Cochrane CR, Angelovich TA, Byrnes SJ, et al. Intact HIV Proviruses Persist in the Brain Despite Viral Suppression with ART. Ann Neurol 2022; 92:532.

Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S, et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. Neurology 2013;80:371-379.

Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 2013;62:28-35.

Cysique LA, Bain MP, Brew BJ, et al. The burden of HIV-associated neurocognitive impairment in Australia and its estimates for the future. Sexual Health 2011;8:541-550.

Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. Neurology 2009;73:342-348.

Dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. Neurology 1994; 44:2159-2164.

Desplats P, Dumaop W, Smith D, et al. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. Neurology 2013;80:1415-1423.

Dore GJ, McDonald A, Li Y, et al. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of HAART. AIDS 2003;17:1539-1545.

Eden A, Price RW, Spudich S, et al. Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2007, 196:1779-1783.

Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg HJ, et al. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. AIDS 2003, 17:1897-1906.

Eggers C, van Lunzen J, Buhk T, et al. HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in cerebrospinal fluid. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1999, 20:259-264.

Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2011, 25:1747-1751.

Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, et al. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. Clin Infect Dis 2014, 58:1015-1022.

Everall I, Vaida F, Khanlou N, et al. Cliniconeuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy. J Neurovirol 2009, 15:360-370.

Fields JA, Swintona MK, Soontornniyomkij B, et al. Beta amyloid levels in cerebrospinal fluid of HIV-infected people vary by exposure to antiretroviral therapy. AIDS 2020;34:1001.

Gates TM, Cysique LA, Siefried KJ, et al. Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder. AIDS 2016, 30:591-600.

Gelman BB, Lisinicchia JG, Morgello S, et al. Neurovirological correlation with HIV-associated neurocognitive disorders and encephalitis in a HAART-era cohort. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 2013, 62:487-495.

Gisslén M, Price RW, Nilsson S, et al. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence?. BMC Infect Dis 2011;11:356

Goodkin K, Miller EN, Cox C, et al. Effect of ageing on neurocognitive function by stage of HIV infection: evidence from the Multicenter AIDS Cohort Study. Lancet HIV 2017, 4:e411-22.

Gott C, Gates T, Dermody N, et al. Cognitive change trajectories in virally suppressed HIV-infected individuals indicate high prevalence of disease activity. PLoS One 2017; 12.

Grant I, Franklin DR, Deutsch R, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. Neurology 2014, 82:2055-62.

Grund B, Wright EJ, Brew BJ, et al. Improved neurocognitive test performance in both arms of the SMART study: impact of practice effect. J Neurovirol 2013, 19:383-392.

Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. AIDS 2010, 24:2347.

Hakkers CS, Arends JE, van den Berk GE, et al. Objective and subjective Improvement of Cognition after discontinuing Efavirenz in asymptomatic patients – a randomized controlled trial. JAIDS 2019, 80:e14.

Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. Neurology 2010, 75:2087-2096.

Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. Journal of Neurovirology 2011, 17:3-16.

Heaton RK, Franklin DR Jr, Deutsch R, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. Clin Infect Dis 2015, 60:473-480.

Lackner P, Kuenz B, Reindl M, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study. Journal of Neuroinflammation 2010, 7:79.

Lam JO, Hou CE, Hojilla JC, et al. Comparison of dementia risk after age 50 between individuals with and without HIV infection. AIDS 2021, 35:821

Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. Top Antivir Med 2011, 19:137-142.

Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. Archives of Neurology 2008, 65:65-70.

Letendre SL, Roa J, Chen H, et al. ACTG A5324: a Randomized Trial of ART Intensification for Cognitive Impairment in PWH. Abstract 133, CROI 2022.

Mastrangelo A, Turrini F, de Zan V, et al. Symptomatic cerebrospinal fluid escape. AIDS 2019;33 (Suppl 2):159

Mc Arthur JC, Mc Dermott MP, Mc Clernon D, et al. Attenuated CNS Infection in Advanced HIV/AIDS With Combination Antiretroviral Therapy. Archives of Neurology 2004, 61:1687-1696.

Mina Y, Wu TX, Hsieh HC, et al. Association of White Matter Hyperintensities With HIV Status and Vascular Risk Factors. Neurology 2021;96:e1823 PMID 33637630

Mind Exchange Working G, A, Arendt G, Grant I, et al. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. Clin Infect Dis 2013, 56:1004-1017.

Morgan EE, Woods SP, Scott JC, et al. Predictive Validity of Demographically Adjusted Normative Standards for the HIV Dementia Scale. J Clin Exp Neuropsychol 2008, 30:83-90.

Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, et al. Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV-Infection: are they Detrimental to Neurocognitive Functioning? Journal of Neurovirology 2010; 16:208-218.

Munoz-Moreno JA, Prats A, Perez-Alvarez N, et al. A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: the NEU screen. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 2013, 63:585-592.

Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranel J, et al. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. American Journal of Medicine 1990, 88:65N-66N.

Overton ET, Azad TD, Parker N, et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. J Neurovirol 2013, 19:109-116.

Pence BW, O'Donnell JK and Gaynes BN. Falling through the cracks: the gaps between depression prevalence, diagnosis, treatment, and response in HIV care. AIDS 2012, 26:656-658.

Pérez-Valero I, Ellis R, Heaton R, et al. CSF viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving ART. AIDS 2019; 33 475

Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. New England Journal of Medicine 1985, 312:874-849.

Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. AIDS 1999, 13:1677-1685.

Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. AIDS 2007, 21:1915-1921.

Rubin LH, Gustafson D, Hawkins KL, et al. Midlife adiposity predicts cognitive decline in the prospective Multicenter AIDS Cohort Study. Neurology 2019;93:e261

Rubin LH, Springer G, Martin EM, et al. Elevated Depressive Symptoms are a Stronger Predictor of Executive Dysfunction in HIV-Infected Women than in Men. JAIDS 2019, 81:274

Sacktor N, Miyahara S, Deng L, et al. Minocycline Treatment for HIV-associated Cognitive Impairment: Results from a Randomized Trial. Neurology 2011, 77:1135-1142.

Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. Neurology 2016, 86:334-340.

Sacktor N, Skolasky RL, Moxley R, et al. Paroxetine and fluconazole therapy for HIV-associated neurocognitive impairment: results from a double-blind, placebo-controlled trial. J Neurovirol 2018;24:16.

Sanford R, Fellows LK, Ances BM, et al. Association of Brain Structure Changes and Cognitive Function with cART in HIV-Positive Individuals. JAMA Neurology 2018; 75:72-79.

Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. Neurology 2004, 63:2084-2090.

Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: a randomized crossover pilot study. Neurology 2013;80:553-560.

Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. AIDS 2010;24:1243-1250.

Thames AD, Becker BW, Marcotte TD, et al. Depression, cognition, and self-appraisal of functional abilities in HIV: an examination of subjective appraisal versus objective performance. Clin Neuropsychol 2011;25:224-243.

Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. J AIDS and Human Retrovirology 2007, 45:174-182.

Vassallo M, Durant J, Biscay V, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? AIDS 2014, 28:493-501.

Vera JH, Guo Q, Cole JH, et al. Neuroinflammation in treated HIV-positive individuals: A TSPO PET study. Neurology 2016, 86:1425-1432.

Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. Neurology 2010, 75:1150-1158.

Winston A, Duncombe C, Li PC, et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. Clin Infect Dis 2010, 50:920-929.

Zhuang Y, Qiu X, Wang L, et al. Combination antiretroviral therapy improves cognitive performance and functional connectivity in treatment-naive HIV-infected individuals. J Neurovirol 2017, 23:704-712.

Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. AIDS 2013, 27:2385-2401.

29. Neuromuskuläre Erkrankungen

THORSTEN ROSENKRANZ UND CHRISTIAN EGGERS

Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Erkrankungen peripherer Nerven sind die häufigste neurologische Komplikation der HIV-Infektion. Sie betreffen auch in der Ära moderner antiretroviraler Therapien ca. 30–50 % der PatientInnen (Kaku 2014). Dabei sind die primär HIV-assoziierten Neuropathien im Vergleich zu den medikamentös-toxisch bedingten in den Hintergrund getreten (Gonzalez-Duarte 2008).

Klinik

Akute inflammatorische, demyelinisierende Polyneuroradikulitis (AIDP, akutes Guillain-Barré-Syndrom, akutes GBS)

Die AIDP tritt charakteristischerweise während der Serokonversion und in frühen Stadien der HIV-Infektion auf, selten auch im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms. Innerhalb von Tagen bis maximal vier Wochen entwickeln sich typischerweise symmetrische Paresen der Beine und Arme, die oft von distal aufsteigen und bei Befall der Rumpfmuskulatur und der Hirnnerven zu Ateminsuffizienz und Dysphagie führen können. Sensible Störungen treten anfangs oft als Reizsymptome in Form von Schmerzen und Parästhesien auf; sensible Defizite sind klinisch meist nicht führend. Bei Beteiligung der vegetativen Fasern sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Blutdruck-Entgleisungen möglich. Die Muskeleigenreflexe erlöschen.

In der Liquoruntersuchung findet sich typischerweise eine Störung der Blut-Liquorschranke mit deutlich erhöhtem Gesamtprotein und höchstens leichter Pleozytose von maximal 50 Zellen/µl. Mit und ohne Behandlung geht die Erkrankung nach spätestens vier Wochen in eine mehrwöchige Plateauphase über, der eine allmähliche Remission folgt. Diese kann von einigen Wochen bis zu zwei Jahren dauern und in ca. 30 % der Fälle bleibt eine Behinderung zurück.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches Guillain-Barré-Syndrom)

Im Gegensatz zur AIDP ist die CIDP eine chronisch progrediente oder schubförmig verlaufende Erkrankung. Paresen und Sensibilitätsstörungen entwickeln sich oft über viele Monate. Auch hier tritt meist eine Areflexie ein. Neben stetig progredienten Verläufen existieren auch solche, die von Schüben, Teilremissionen und unterschiedlich langen stabilen Phasen gekennzeichnet sind. Im Unterschied zu HIV-negativen Personen ist die Eiweißerhöhung im Liquor nicht immer von einer Normozytose, sondern oft von einer mäßigen Pleozytose von bis zu 50 Zellen/µl begleitet. Auch die CIDP tritt bevorzugt in den frühen Stadien der Infektion auf.

Neuropathie bei Vaskulitis

Selten tritt im Rahmen der HIV-Infektion eine nekrotisierende Vaskulitis auf. Im Verlauf ist eine Beteiligung anderer Organe wie z.B. Nieren, Herz- oder Skelettmuskulatur möglich, die dann die Prognose bestimmt. Mitunter besteht eine Assoziation der Vaskulitis mit einer Kryoglobulinämie und einer Hepatitis C.

Tabelle 1: Formen der Polyneuropathie und Polyradikulitis bei der HIV-Infektion

Form	HIV-Infektion	Klinik	Spezielle Befunde
Primär HIV-assoziierte Polyneuropathien			
Akute inflammator. demyelinisierende Polyneuroradikulitis (akutes Guillain-Barré-Syndrom, GBS)	Serokonversion, asymptomatisch, ohne oder mit beginnendem Immundefekt	symmetrische Paresen > Sensibilitätsstörungen, meist Areflexie	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/µl)
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches GBS)	Asymptomatisch evtl. bei beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Distale und proximale Paresen > Sensibilitätsstörungen, oft Areflexie im Verlauf	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/µl)
Neuropathie bei Vaskulitis	Asymptomatisch ohne oder mit beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Meist multiple, asymmetrische Ausfälle einzelner Nerven, selten distal-symmetrische sensomotorische Defizite	Erhöhung von ANA, zirkulierenden Immunkomplexen, Kryoglobulinämie, oft begleitende Hepatitis C Infektion; Vaskulitis in Nervenbiopsie, auch in Muskeln, Nieren und anderen Organen
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)	Beginnender Immundefekt	Meist distal-symmetrische, selten multifokale sensomotorische Defizite	Sjögren-Syndrom-ähnliches Krankheitsbild, CD8-Lymphozyten >1200/µl
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Meist länger bestehende Infektion, hohe Viruslast	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Axonale Veränderungen bevorzugt sensibler Beinnerven in der Elektroneurografie
Sekundäre Polyneuropathien			
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Unter Therapie mit D4T, DDI, DDC, Dapson, Vincristin
Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Rasch progrediente Tetraparese, meist nur geringe sensible Störungen	Laktatazidose meist unter NRTI-Therapie; meist axonale Läsionen, eventuell zusätzlich Myopathie
Mononeuritis multiplex bei CMV-Infektion oder Lymphom	AIDS	Asymmetrische sensomotorische Defizite	CMV-Infektion anderer Organe, CMV-DNA im Plasma; Lymphom in der Anamnese
Polyradikulitis bei Infektion mit CMV, M. tuberculosis oder bei Meningeosis lymphomatosa	AIDS	Schlaffe Paraparese der Beine, Sensibilitäts- und Blasenstörungen	CMV-Infektion anderer Organe (CMV-DNA!), säurefeste Stäbchen oder Lymphomzellen im Liquor

Neuropathie bei diffus-infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)

Beim DILS, einem seltenen, dem Sjögren-Syndrom ähnlichen Krankheitsbild, kann es neben einem Sicca-Syndrom auch zu einer meist distal-symmetrischen PNP kommen (Ghrenassia 2015). Eine ausgeprägte Infiltration durch CD8-Zellen führt neben dem Sicca-Syndrom auch zu einer Pneumonitis, Lymphadenitis, Gastritis, Nephritis oder Splenomegalie (siehe auch Kapitel *Rheumatische Erkrankungen*).

Distal-symmetrische sensible Polyneuropathie (DSSP)

Die DSSP ist die mit Abstand häufigste Form einer HIV-assoziierten Neuropathie. Prädiktoren sind ein tiefer CD4-Nadir und eine persistierende HIV-Replikation (Octaviana 2018). Zur Klinik siehe Tabelle 2. Weitere HIV-unabhängige Risikofaktoren sind höheres Alter, Drogenkonsum, eine HTLV-1-Koinfektion, Diabetes mellitus, die Einnahme von Statinen und eine Hypertriglyzeridämie (Banerjee 2011, Robinson-Papp 2012, Silva 2012).

Tabelle 2: Klinik der HIV-assoziierten distal-symmetrischen sensiblen Polyneuropathie

Taubheitsgefühl, Schmerzen, Dys- und Parästhesien der Füße
Verlust des Achillessehnenreflexes
Vibrationsempfinden in den Großzehengrundgelenken herabgesetzt
Keine oder nur geringe motorische Störungen
Arme nicht oder nur sehr gering betroffen
Schleichend-chronischer Verlauf
Im EMG/ENG Zeichen der axonalen Schädigung vorwiegend sensibler Beinnerven
Vegetative Störungen: orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Medikamentös-toxische Polyneuropathie

Die Nukleosidanaloga DDI und D4T (früher auch DDC) verursachen in 10–30 % der Fälle eine distal-symmetrische, sensible, axonale Polyneuropathie, die von der HIV-assoziierten DSSP weder klinisch noch elektroneurografisch zu unterscheiden ist. Seitdem diese Substanzen nicht mehr eingesetzt werden, ist die Inzidenz medikamentös ausgelösten Polyneuropathien bei Menschen mit HIV deutlich gesunken. In den Fachinformationen vieler der neuen antiretrovirale Medikamente wird die PNP als mögliche Nebenwirkung aufgeführt, weil sie in den Verum-Gruppen der Zulassungsstudien etwas häufiger als in den Kontrollgruppen auftraten. Nach klinischer Erfahrung erscheint das Risiko einer PNP durch eine Therapie mit NNRTI, PI oder Integrasehemmern sehr gering zu sein. Unter Darunavir wurden Einzelfälle einer demyelinisierenden Neuropathie beschrieben, wobei der kausale Zusammenhang fraglich blieb (Lorber 2013). Eine aktuelle afrikanische Studie beschreibt das Auftreten einer sensiblen PNP bei 11 % von 120 ART-naiven PatientInnen ohne Neuropathie sechs Monate nach Beginn einer Tenofovir-haltigen Behandlung (Pillay 2019).

Tabelle 3: Wichtige neurotoxische Medikamente in der HIV-Medizin

Virustatika	DDI, D4T, DDC (inzwischen vom Markt)
Antibiotika	Dapson, Metronidazol, Isoniazid
Zytostatika	Vincristin, Etoposid, Vincristin

Akutes neuromuskuläres Schwächesyndrom bei Laktatazidose

Im Rahmen einer meist durch NRTI induzierten Laktatazidose kann es zu einer rasch progredienten lebensbedrohlichen Tetraparese kommen, die das Bild einer AIDP imitiert. Meist liegen axonale Nervenschädigungen zu Grunde, allerdings ließen sich vereinzelt auch demyelinisierende Veränderungen nachweisen. In einem kleinen Anteil der Fälle ergab eine Muskelbiopsie auch Befunde im Sinne einer Myositis oder mitochondrialen Myopathie (Simpson 2004).

Amyotrophe Lateralsklerose

Motoneuronerkrankungen treten bei HIV-Infektion mit einer Inzidenz von 3,5/100.000 auf, verglichen mit 1-2/100.000 in der Allgemeinbevölkerung (Bogoch 2015). Die Erkrankung gleicht derjenigen HIV-negativer PatientInnen, allerdings ist das Erkrankungsalter jünger und der Verlauf noch rascher. In einzelnen Fällen wurde ein Aufhalten und eine Besserung unter ART beschrieben (Bowen 2016).

Polyneuropathien und -radikulitiden bei anderen Erkrankungen

Eine PNP vom Typ der Mononeuritis multiplex, wie sie im Rahmen einer Vaskulitis auftritt (s.o.), kann selten auch durch eine CMV-Infektion oder durch ein Non-Hodgkin-Lymphom bedingt sein. Eine akute oder subakute Polyradikulitis vorwiegend der Cauda equina mit rasch progredienten, schlaffen proximalen und distalen Paresen der Beine sowie Blasen-Mastdarm- und Sensibilitätsstörungen kann bei opportunistischen Infektionen (CMV, Tuberkulose) oder im Rahmen einer Meningeosis lymphomatosa auftreten. Weitere Ursachen sind Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus und Malnutrition bei länger anhaltenden gastrointestinalen Störungen, konsumierenden Erkrankungen oder einer Kachexie.

Diagnostik

Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund erlauben in den meisten Fällen die Zuordnung zu einer der oben aufgeführten PNP-Formen. Die apparative Diagnostik dient in erster Linie dazu, das Vorliegen einer PNP zu bestätigen und z. B. gegen eine Myelopathie abzugrenzen. Nur wenn das Stadium der HIV-Infektion nicht zu der erkannten Polyneuropathie-Form passt – z.B. schmerzhafte DSSP bei gutem Immunstatus, niedriger Viruslast und ohne neurotoxische Medikation – sind invasive Maßnahmen bis hin zur Nervenbiopsie angezeigt. Für die Praxis hat sich das in Tabelle 4 beschriebene Prozedere bewährt.

Tabelle 4: Diagnostik der Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Untersuchung	Befunde	Verdachtsdiagnose
Allgemein zu empfehlende Untersuchungen bei Verdacht auf Polyneuropathie		
Anamnese	Medikamente Opportunistische Erkrankungen Alkoholkonsum	Medikamentös-toxische PNP Neuropathie oder Radikulitis bei CMV, Lymphom etc. Äthyltoxische Polyneuropathie
Neurologische Untersuchung	Feststellung des PNP-Syndroms	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektromyografie Elektroneurografie	Sicherung der Neuropathie Demyelinisierung Axonale Neuropathie	z. B. keine Myo- oder Myelopathie AIDP, CIDP DSSP, Multiplex-Neuropathie, DILS

Tabelle 4: (Fortsetzung)

Untersuchung	Befunde	Verdachtsdiagnose
Blutuntersuchungen	HbA1c, BZ-Profil	Diabetische Polyneuropathie
	Vit B12, B1, B6, Eisen, Ferritin	Neuropathie bei Malnutrition, Malassimilation
	ANA, Kryoglobuline, HCV-Serologie, zirkulierende Immunkomplexe, ANCA	Neuropathie bei Vaskulitiden
	Treponemen-Serologie	Neurosyphilis
	CD8-Zellen >1200/µl	Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose
	Laktat	NRTI-Neuropathie
	CMV-DNA (nur wenn CD4-Zellen <100/µl)	Multiplex-Neuropathie, Radikulitis bei CMV-Infektion
Notwendige Zusatzuntersuchungen nur bei bestimmten klinischen Verdachtsdiagnosen		
Liquor	Blut-Liquor-Schranken-störung	AIDP, CIDP
	Granulozytäre Pleozytose, CMV-DNA	CMV-Polyradikulitis
	Maligne Zellen, EBV DNA	Meningeosis lymphomatosa
	Gemischtzellige Pleozytose, säurefeste Stäbchen, Mykobakterien-DNA	Tuberkulöse Polyradikulitis
Vegetative Funktions-tests (z.B. Schellong, Sympathikus-Haut-reaktion, Herzfrequenz-varianz)	Beteiligung sympathischer und/oder parasympathischer Nerven an der Neuropathie	Begleitende autonome Neuropathie mit z.B. orthostatischer Dysregulation, Erektionsstörungen
MRT der LWS	Raumforderung in der Cauda equina	Spinales Lymphom Spinale Toxoplasmose
Nerven- und Muskelbiopsie	Nekrotisierende Vaskulitis	Neuropathie bei Vaskulitis
	Perivaskuläre Infiltration von CD8+-Lymphozyten ohne Gefäßnekrose	Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose

Gelegentlich klagen Betroffene über erhebliche Schmerzen und Missempfindungen im Sinne einer Polyneuropathie, ohne dass klinisch pathologische Befunde zu erheben sind. In diesen Fällen liegt meist eine isolierte Schädigung der kleinen, unbemarkten Nervenfasern (small fiber Neuropathie) vor. Diese small fiber Neuropathie lässt sich auch in den normalen elektroneurographischen Untersuchungen nicht nachweisen. Die Diagnose gelingt meist erst mit einer Hautbiopsie über den Nachweis der Reduktion freier Nervenendigungen oder durch die Messung der Schmerz-bezogenen evozierten Potenziale (Obermann 2007).

Therapie

Zur Therapie siehe Tabelle 5. Die CIDP scheint bei HIV-PatientInnen deutlich besser auf Kortikosteroide anzusprechen als bei HIV-Negativen. Bei der DSSP ist keine kausale Behandlung bekannt, in manchen Fällen bessern sich die neuropathischen Symptome durch eine wirksame ART. Ansonsten muss man sich auf die symptoma-

tische Behandlung hauptsächlich der Schmerzen beschränken. Hier ist das Vorgehen das Gleiche wie bei anderen schmerzhaften Polyneuropathien auch (Finnerup 2015). Die in Tabelle 6 aufgeführten Substanzen werden auch deswegen empfohlen, weil ihre Wechselwirkungen mit der ART gering sind. Lamotrigin hat sich in einer größeren kontrollierten Studie bei DSSP unter fortgeführter neurotoxischer ART (Simpson 2003) als wirksam erwiesen. Wichtig ist es, langsam aufzudosieren und bei Hautreaktion frühzeitig die Dosis zu reduzieren oder abzusetzen.
Die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Nortriptylen haben deutliche anticholinerge Effekte. Daher wird die für einen ausreichenden analgetischen Effekt nötige höhere Dosis oft nicht erreicht. Niedrigere Dosen haben sich als unwirksam bei der DSSP erwiesen (Dinat 2015). Wegen seines hohen Interaktionspotentials sollte das in der Schmerztherapie verbreitete Carbamazepin vermieden werden.

Tabelle 5: Kausale Behandlung von Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Polyneuropathie-Diagnose	**Therapie**
AIDP (akutes Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage *Alternativ:* Plasmapherese (5 x in 7–10 Tagen)
CIDP (chronisches Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage Plasmapherese (5 x in 7–10 Tagen) Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle Alle drei Methoden sind bzgl. Wirksamkeit gleichwertig.
Neuropathie bei Vaskulitis	Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)	Beginn oder Optimierung der ART *plus* Prednison 1–1,5 mg/kg KG tgl. über 3–4 Wochen in dann über 12–16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Keine gesicherte kausale Therapie bekannt, eventuell unter ART Besserung Symptomatische Therapie s. Tabelle 6
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Wenn möglich Ab- bzw. Umsetzen der neurotoxischen Medikamente. Rückbildung tritt etwas verzögert ein.
Mononeuritis multiplex oder Polyradikulitis bei CMV-Infektion	Foscarnet i.v. 2 x 90 mg/kg KG tgl. *in Kombination mit* Ganciclovir i.v. 2 x 5 mg/kg KG tgl.
Polyradikulitis bei Meningeosis lymphomatosa	Beginn oder Optimierung der ART *plus* Methotrexat intraventrikulär über Ommaya-Reservoir oder lumbal intrathekal 12–15 mg 2x/Woche bis Liquor saniert, dann 1x/Woche über 4 Wochen, dann 1x/Monat *plus* je 15 mg Folinsäure oral bei jeder Injektion *plus* systemische Therapie des Lymphoms (s. Kapitel *Maligne Lymphome*)
Polyradikulitis bei Infektion mit M. tuberculosis	4-fach tuberkulostatische Therapie (s. Behandlung Kapitel *Opportunistische Infektionen/Tuberkulose*)

Tabelle 6: Symptomatische Therapie schmerzhafter Polyneuropathien

	Therapie	Nebenwirkung
1. Stufe:	Physikalische Therapie (Wechselbäder etc.), allgemeine Maßnahmen (weites Schuhwerk), Lidocain-Gel 5% oder Pflaster	Selten Allergie
2. Stufe:	Versuch mit 3–4 x 1000 mg Paracetamol *oder* 2–3 x 50 mg Diclofenac *oder* 4 x 40 Trp. Novaminsulfon begrenzt über 10–14 Tage 8%iges Capsaicin-Pflaster	Übelkeit, Erbrechen, Allergie (selten) Vorübergehende Hautrötung oder -reizung
3. Stufe:	Gabapentin 300 mg zur Nacht, alle 3 Tage um 300 mg erhöhen bis maximal 3 x 1200 mg *oder*	Sedierung, Übelkeit, Schwindel, selten Pankreatitis
	Pregabalin 2 x 75 mg, nach 1 Woche auf 2 x 150 mg erhöhen, weitere Erhöhung auf 2 x 300 mg nach einer weiteren Woche möglich *oder*	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, allergisches Exanthem
	Lamotrigin 25 mg abends, alle 5 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 2 x 200–300 mg tgl. *oder*	Allergisches Exanthem, Sedierung, Cephalgien, Übelkeit (off-label in der Schmerztherapie)
	Amitriptylin 25 mg zur Nacht, alle 2–3 Tage um 10–25 mg erhöhen bis 3 x 50 mg *oder*	Sedierung, Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom
	Nortriptylin 25 mg morgens, alle 2–3 Tage um 25 mg erhöhen bis 2–3 x 50 mg *oder*	Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom
	Duloxetin 1 x 60 mg morgens	Übelkeit, Diarrhoe, Unruhe
4. Stufe:	Opioide *oder*	Sedierung, Obstipation, Übelkeit
	retardiertes Morphin 2 x 10 mg allmählich steigern bis maximal 2 x 100 mg	Sedierung, Übelkeit, Obstipation
Allgemeines	Wechsel zur nächsten Stufe jeweils bei Persistenz der Beschwerden. Kombinationen von Präparaten der Stufe 3 oder Stufe 3 und 4 sinnvoll. Bei Wunsch nach rascher Wirkung Beginn mit Stufe 4 und langsames Aufdosieren einer Substanz aus Stufe 3. Je langsamer die Aufdosierung, desto größer ist oft die erreichbare Dosis und die Chance auf Wirkung. Engmaschiger Kontakt mit den Betroffenen ist für Compliance und Finden der individuell besten Behandlung entscheidend.	

Die lokale Behandlung mit einem hochkonzentrierten (8 %igem) Capsaicin-Pflaster (Qutenza®) ist auch bei der DSSP von HIV-PatientInnen wirksam; sie ist für diese Gruppe zugelassen (Thomas 2020). Das Rauchen von Cannabis war in zwei kontrollierten Studien bei neurotoxischen PNP-Beschwerden wirksam, allerdings nur kurz (Abrams 2007, Ellis 2009). Nach der Freigabe von Cannabisblüten für den medizinischen Gebrauch werden diese als Extrakt aus Blüten oder mittels eines Verdampfers zunehmend auch HIV-PatientInnen mit schmerzhaften Neuropathien verordnet. Eine ausreichende Datenlage zur Bewertung des Nutzens und der Risiken bei längerfristigem, regelmäßigem Gebrauch existieren aber nicht.

Myopathien

Die Häufigkeit von Myopathien, die in jedem Stadium der Infektion auftreten können, liegt bei 1–2 %. Die durch zytotoxische T-Zellen vermittelte HIV-assoziierte Polymyositis ist die häufigste primär HIV-assoziierte Myopathie. Auch unter NRTIs gibt es gelegentlich belastungsabhängigen Myalgien, die dann in der Muskelbiopsie isolierte Hinweise auf eine mitochondriale Funktionsstörung aufweisen (Landon-Cardinal 2019).

Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten Myopathien. Mit Ausnahme der Polymyositis der medikamentös induzierten Störungen handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen

Primär HIV-assoziiert	Sekundär
Polymyositis	Medikamentös induzierte mitochondriale Funktionsstörung
Nemaline Myopathie	Myopathie bei Vaskulitis
Vakuoläre Myopathie	Infiltration durch Non-Hodgkin-Lymphom
Einschlusskörperchen-Myositis	Erregerbedingte Myositiden
Akute Rhabdomyolyse (bei Serokonversion)	Medikamentös-toxische Rhabdomyolysen

Während der Serokonversion kann es im Rahmen eines Mononukleose ähnlichen Krankheitsbildes zu einer rasch progredienten Rhabdomyolyse mit akutem Nierenversagen kommen (Ranabhat 2021). Auch einige Medikamente (DDI, Cotrimoxazol, Pentamidin, Sulfadiazin, Lipidsenker) und die Integrasehemmer Raltegravir und Dolutegravir (Zembower 2008, Saad 2018) können selten eine akute Rhabdomyolyse mit Tetraparesen und massivem Anstieg der Serum-CK-Aktivität verursachen. Zu beachten ist, dass die Serumkonzentration vieler Statine unter PIs erhöht wird und damit das Risiko einer Rhabdomyolyse steigt (Hare 2002). Raltegravir kann auch zu weniger akuten proximalen Myopathien mit Muskelschmerzen ohne Erhöhung der Creatinkinase-Aktivität im Serum führen (Lee 2012). Unter Tenofovir kommt es häufig, besonders bei HBV- oder HCV-Koinfektion, zu einem Anstieg der Serum-CK-Aktivität. Diese ist nicht auf eine muskuläre Störung zurückzuführen, sondern durch eine Makro-CK vom Typ II bedingt und ohne Krankheitswert. Die Clearance dieses aus der Leber stammenden Isoenzyms scheint durch Tenofovir eingeschränkt zu werden (Schmid 2006).

Klinik

Unabhängig von Ätiologie und Form beginnt eine Myopathie sehr häufig mit muskelkaterähnlichen Myalgien, die oft belastungsabhängig sind und besonders die proximalen Muskelgruppen betreffen. Über Wochen bis Monate entwickeln sich Muskelatrophien und Paresen. Betroffen sind meist die Muskulatur von Becken und Schultergürtel, doch ist auch ein Befall der Rumpf-, Hals-, Schlund-, mimischen oder distalen Extremitätenmuskulatur möglich.

Diagnostik

Myalgien und erhöhte Serum-CK-Aktivität sind bei HIV-Infektion häufig. Viele antiretrovirale Medikamente, vor allem NRTIs, NNRTIs, Maraviroc und die Integraseinhibitoren können Myalgien auslösen. Die Medikamentenanamnese ist entscheidend, die Rückbildung der Myalgien im Auslassversuch kann den ursächlichen Zusammenhang dann stützen. Die Diagnose einer Myopathie erfordert allerdings das Auftreten von Muskelatrophie, Paresen oder den Nachweis myopathischer Befunde im Elektromyogramm. In diesen Fällen ist eine Muskelbiopsie indiziert (Tabelle 7).

Therapie

Leichtere Myalgien lassen sich symptomatisch mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandeln. Als Therapie der Polymyositis waren in kleinen Studien Prednisolon (täglich 100 mg über 3–4 Wochen, dann langsam ausschleichen) oder intravenöses Immunglobulin (0,4 g/kg über 5 Tage) wirksam (Johnson 2003, Viard 1992).

Literatur

Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology 2007, 68:515-21

Banerjee S, McCutchan JA, ANces BA et al. Hypertriglyreidemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. AIDS 2011, 25: F1-F6

Bogoch II, Wilson MR, Chad DA, Venna N. Acute lower motor neuron syndrome and spinal cord gray matter hyperintensities in HIV infection. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015, 2:e113

Bowen LN, Tyagi R, Li W, et al. HIV-associated motor neuron disease: HERV-K activation and response to antiretroviral therapy. Neurology 2016 87:1756–1762

Dinat N, Marinda N, Moch S, et al. Randomized, double-blind, crossover trial aminotriptylene for analgesia in painful HIV-associated sensory neuropathy. Plos One 2015, 10:e0126297

Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. Ann Neurol 2008 64: 566-72

Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. Neuropsychopharmacology 2009, 34: 672-80

Finnerup NB, Attal N, Haroutounians S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systemic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015 14:162-73

Ghrenassia E, Martis N, Boyer J, et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. J Autoimmunol 2015. 59 :19-25

Gonzalez-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson DM. Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy. Neurol Clin 2008. 26: 821-32

Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. Clin Infect Dis 2002; 35: e111-2.

Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. Arthritis Rheum 2003; 49: 172-178

Kaku M, Simpson DM. HIV neuropathy. Curr Opin HIV AIDS 2014. 9: 521-26

Lee FJ, Amin J, Bloch M, et al. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination anti-retroviral therapy in HIV-infected adults. J Acquir Immun Defic Syndr 2013, 62:525-33

Lorber M. A case of possible darunavir/ritonavir-induced peripheral neuropathy: case description and review of the literature. J Int Assoc Provid AIDS Care 2013, 12: 162-5

Moodley K, Bill PLA, Patel PB, et al. A comparative study of CIDP in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected patients. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm 2016, 4:315-319.

Octaviana F, Safri AY, Setiawan DD, et al. Detectable plasma HIV RNA is associated with sensory neuropathy in patients with HIV treated without stavudine. J Acquir Immune Defic Syndr 2018, 4:e108-110

Pettersen JA, Jones G, Worthington C, et al. Sensory neuropathy in HIV/AIDS patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. Ann Neurol 2006, 59: 816-824.

Pillay P, Wadley AL, Cherry CL, et al. Clinical sensory neuropathy in HIV patients treated with tenofovir: a 6-month follow-up study. J Peripher Nerv Syst. 2019, 24:304-313

Ranabhat K, Deliwala S, Hussain MS, et al. Human Immunodeficiency Virus masquerading as myopathy and rhabdomyolysis. Cureus 2021; 13: e14559

Robinson-Papp J, Gelman BB, Grant I, et al. Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIB-infected cohort. Muscle Nerve 2012, 45 471-6

Robinson-Papp J, Sharma S, Simpson DM, et al. Autonomic dysfunction is common in HIV and associated with distal symmetric polyneuropathy. J Neurovirol 2013; 172-80

Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004;110: 628-638

Saad M, Casado-Castillo F, Kelly P. Case report of Triumeq (abacavir/dolutegravir/lamivudine) associated rhabdomyolysis in a human immunodeficiency virus (HIV) infected patient. Medicine (Baltimore) 2019, 98:e15149

Schmid H, Mühlbayer D, Röling D, et al. Macroenzyme creatine kinase (CK) type 2 in HIV-infected patients is significantly associated with TDF and consists of ubiquitous mitochondrial CK. Antivir Ther 2006, 11:1071-80.

Silva MTT, Neves ES, Grinzstejn B et al. Neurological manifestations of coinfections with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. AIDS 2012; 26: 521-6

Simpson DM, McArthur JC, Olney MD, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. Neurology 2003; 60: 1508-14

Simpson DM, Estanislao L, Evans, et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. AIDS 2004; 18: 1403-12

Thomas SE and Laycock H. The use of high dose topical capsaicin in the management of peripheral neuropathy: narrative review and local experience. Brit J Pain 2020; 14:133-140

Viard JP, Vittecoq D, Lacroix C, et al. Response of HIV-1 associated polymyositis to intravenous immunoglobulin. Am J Med 1992; 92: 580-1

Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K, et al. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. AIDS 2008: 22: 1382-4

30. HIV und psychiatrische Erkrankungen

CHRISTIAN PERRO

Depressionen und Angst-Störungen sind die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen bei Menschen mit HIV (Gallego 2011, Lopes 2011, Mascolini 2016, Capaldini 2000). Mit der Infektion liegt das Risiko psychisch zu erkranken doppelt so hoch. Umgekehrt erhöhen psychische Erkrankungen nicht nur das Risiko sich mit HIV anzustecken, sondern gelten auch als negativer Prädiktor für den weiteren Verlauf der Infektion (Nel 2011). Psychische Erkrankungen können Ausdruck reaktiver Störungen sein, primär mit der HIV-Infektion oder deren Behandlung in Zusammenhang stehen oder unabhängig von HIV (vorbestehend) auftreten. Sie beeinflussen die Lebensqualität und sind oft durch eine tiefgreifende Störung der sozialen und beruflichen Teilhabe charakterisiert. Selten beeinträchtigen sie die Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit in solchem Maße, dass es rechtliche Konsequenzen gibt wie z.B. die Einleitung einer gesetzlichen Betreuung.
Obgleich sich die Behandlung generell nicht von der HIV-negativer Personen unterscheidet, gibt es einige Besonderheiten zu beachten. Symptome sollten konsequent behandelt werden, und zwar psychotherapeutisch und/oder medikamentös. Immer sollte auch die aktuelle ART überprüft werden. So wurden neuropsychiatrische Nebenwirkungen in den letzten Jahren immer wieder für antiretrovirale Substanzen wie Efavirenz und INSTIs beschrieben (Hoffmann 2016+2019). Mitunter kann es dann sinnvoll sein, zunächst die ART zu wechseln. Aus Erfahrung sind Betroffene selbst oft sehr zurückhaltend, von sich aus von psychischen Symptomen zu berichten. Es sollte daher gezielt immer wieder auch bei unauffällig wirkenden PatientInnen nach psychischen Auffälligkeiten im Alltag gefragt werden.

Depressionen und andere affektive Störungen

Die Depression – mit oder ohne Angst/Panikstörung – gilt weiterhin als die häufigste affektive Störung (Eshun-Wilson 2018). Abhängig vom Stadium der Infektion ist die Lebenszeitprävalenz zum Teil deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung, bei der von 16–20 % ausgegangen wird (Tegger 2008, Mascolini 2016, Eshun-Wilson 2018). Eine Depression kann einmalig oder rezidivierend auftreten. Wie für andere chronische Erkrankungen gibt es eine Nationale Versorgungsleitlinie (www.depression.versorgungsleitlinien.de), unter der leicht und verbindlich Diagnosekriterien und Behandlungsempfehlungen nachgeschlagen werden können. Auch wird dort umfangreiches Infomaterial für Betroffene zur Verfügung gestellt. Nach wie vor gilt, dass die Depression unterdiagnostiziert ist. Selbst wenn die Diagnose gestellt ist, erhält oft nur ein Bruchteil eine adäquate Therapie (Mascolini 2016).
In der klinischen Praxis stellt sich oft die Frage: „einfach nur traurig und schlecht drauf“ oder werden schon die Kriterien einer depressiven Episode erfüllt? Die Diagnose einer HIV-Infektion allein ist in der Regel nicht die Ursache einer Depression. Die Diagnose führt sicher zu einer psychischen Belastung und psychopathologischen Symptomatik, diese erfüllen aber oft nicht die Kriterien einer Diagnose Depression nach ICD-10/11. Ein empfehlenswertes Depressionsscreening ist PRIME-MD PHQ2 mit zwei schnell zu beantwortenden Fragen (Kroenke 2003). Die Behandlung einer Depression ist bei HIV-positiven Menschen besonders wichtig, da dadurch das virologische Ansprechen einer ART und die Adhärenz verbessert werden kann (Pence 2007, Gonzalez 2011, Ngum 2017). Ein psychiatrisches Screening mit gezielten Fragen empfiehlt sich wenigstens alle 1–2 Jahre. Die genaue Ursache von Depressionen ist nach wie vor unbekannt, eine genetische Prädisposition allerdings

erwiesen. Derzeit gilt das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, und es wird von Ungleichgewichten der Neurotransmitter ausgegangen. Die Depression ist durch Hauptsymptome wie gedrückte, depressive Stimmung, Interesseverlust und Freudlosigkeit und/oder Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit gekennzeichnet. Überdies können Zusatzsymptome wie Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit, Schlaf- und Appetitstörungen, Konzentrationsstörungen, Suizidgedanken u.a. existieren.
Diese Merkmale sollten wenigstens zwei Wochen bestehen und keinen allgemeinen Wesenszug beschreiben. Der Schweregrad richtet sich nach Anzahl vorhandener Symptome. Nicht alle Merkmale müssen zur gleichen Zeit bestehen. Grundsätzlich differenziert man zwischen einzelnen und rezidivierenden Episoden, einer länger anhaltenden depressiven Symptomatik (über zwei Jahre = Dysthymia), der Anpassungsstörung und gemischten Angst- und Depressionsstörungen.
Die Diagnostik sollte neben dem psychiatrischen Interview möglichst eine zerebrale Bildgebung (idealerweise ein Schädel-MRT) enthalten, ggf. auch eine Liquorpunktion, um eine opportunistische ZNS-Erkrankung oder eine beginnende HIV-assoziierte Demenz (HAND) und ihre Vorstufen auszuschließen. Fremd- oder Selbstbeurteilungsskalen (HAM-D oder BDI) sind zu empfehlen und teilweise einfach durchzuführen. Die immunologischen und virologischen Werte sollten vorliegen. Die sorgfältige Medikamentenanamnese ist ebenfalls wichtig, um affektive Störungen als mögliche Nebenwirkungen (z.B. Efavirenz, aber auch einige INSTIs) oder Interaktionen zwischen psychiatrischer Medikation und ART zu identifizieren.
Nach der Depression ist die zweithäufigste Erkrankung die Angst- und Panikstörung, zu den selteneren affektiven Störungen zählen die sehr seltene primäre Manie, die häufigere bipolare affektive Störung und die Zyklothymie (häufige schwache depressive und hypomane Schwankungen um eine ausgeglichene Stimmungslage). Vor allem die bipolare Störung und Manien sollten nur psychiatrisch oder nervenärztlich behandelt werden. Hier ist besonders von einer vorbestehenden Disposition auszugehen. Jede, jeder Depressive sollte daher auch nach tagelangen Phasen mit ungewöhnlich geringem Schlafbedürfnis, hohem Tatendrang und außerordentlich guter Stimmung gefragt werden, da diese Episoden häufig nicht spontan berichtet werden, und eine bipolare Störung andere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht.

Therapie

Grundsätzlich unterscheidet sich die Behandlung nicht von HIV-negativen Menschen. Favorisiert wird ein multimodales Behandlungskonzept aus Psychoedukation, Achtsamkeitstraining, Psychotherapie und Medikation. Letztere ist bei Wunsch der Betroffenen, aber besonders bei schweren und/oder langen Verläufen indiziert. Sie richtet sich nach der Vorerfahrung, körperlichen Erkrankungen, der Komedikation, potentiellen Nebenwirkungen, der bisherigen Adhärenz, der individuellen Präferenz und letztlich auch den Kosten bzw. der Verfügbarkeit.
Keine Antidepressiva-Klasse ist besser (Wirksamkeit, Wirkeintritt) als andere. Unterschiede gibt es dagegen im Nebenwirkungsprofil, Wechselwirkungen und der möglichen Gefährlichkeit bei Überdosierung. In der Praxis besteht die Behandlung meist aus den sogenannten Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI oder SSNRI). Trizyklische Antidepressiva spielen eine geringere Rolle, da sie potentiell mehr Interaktionen und vegetative Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Harnverhalt oder Herzrhythmusstörungen verursachen (Watkins 2011). Tabelle 1 zeigt Dosierungen und Interaktionen geläufiger Antidepressiva (s. auch www.hiv-druginteractions.org). Das einzig zugelassene pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut sollte wegen möglicher Interaktionen mit ART zurückhaltend eingesetzt werden. Neu hinzugekommen sind in den letzten Jahren Untersuchungen zu schnell wirksamen

Antidepressiva (rapid acting antidepressants RAADs), zugelassen wurde im letzten Jahr Ketamin bzw. Esketamin. Beides ist bisher aber nur unter stationären Bedingungen verfügbar. Für den Beginn einer pharmakologischen Behandlung gilt der Grundsatz „start low and go slow".
Bzgl. der Symptomatik sollten alle Depressiven nach Suizidgedanken gefragt werden. Meist wird dies als erleichternd und nicht als beschämend empfunden. Bei manifesten Suizidgedanken sollte nach Planungen oder früheren Suizidversuchen gefragt werden. Trifft dies zu, sollte der oder die Betroffene zur psychiatrischen Notfallvorstellung bewegt werden. Anerkannte Risikofaktoren für Suizidalität sind eine bekannte psychische Erkrankung (>90 % aller Suizidopfer), Suizidversuche in der Eigen- und/oder Familienanamnese, männliches Geschlecht, hohes Lebensalter (Prävalenzzunahme im Rentenalter).

Tabelle 1: Häufig verwendete Antidepressiva bei Menschen mit HIV

Wirkstoff	Metabolismus; Interaktionen (IA)	Dosierung
Sertralin (SSRI)	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	50–100 mg qd, Beginn mit 25 mg, immer morgens
Escitalopram (SSRI)	V.a. CYP2C19; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	10–20 mg qd, Beginn mit 5–10 mg, immer morgens, QTc-Verlängerung dosisabhängig
Mirtazapin (NaSSA)	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	15–45 (60) mg qd, immer nachts, gute Schlafinduktion, nicht bei Diabetes
Bupropion (NDRI)	CYP2B6; in-vitro-Inhibitor von CYP2D6 (Metabolit)	150–300 mg qd, Beginn mit 150 mg für mindestens 4 Wochen, sehr gute Antriebssteigerung
Duloxetin (SNRI)	CYP1A2, CYP2D6; Inhibitor von CYP2D6	30–60 (120) mg qd, Beginn mit 30 mg, immer morgens, gut bei chronischem Schmerz
Venlafaxin (SNRI)	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	75–375 mg qd, Beginn mit 37,5 mg, immer morgens, gute Antriebssteigerung i.d.R. bei höheren Dosierungen
Amitriptylin (Trizyklisch)	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–(150) mg, mehrfach tägliche Einnahme, mäßige Sedierung, Spiegelkontrollen sinnvoll
Trimipramin (Trizyklisch)	CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–150 mg, abends, dosisabhängig starke Sedierung
Trazodon (Dual serotonerg)	CYP3A4, CYP2D6; keine relevanten IA mit Cytochromen bekannt	25–100 mg, nachts, bei resistenten Schlafstörungen, hohes Interaktionspotential und vegetative Nebenwirkungen
MILNA (SSNRI)		25–100 mg, ähnlich anderen SSNRI

Erläuterung: Trazodon ist empfehlenswert bei resistenten Schlafstörungen, nicht in der primären antidepressiven Therapie. SSRI: Serotoninwiederaufnahmehemmer, NaSSA: Noradrenerg-spezifisch-serotonerges Antidepressivum, NDRI: Noradrenerg-dopaminerger Wiederaufnahmehemmer, SNRI: Serotonerg-noradrenerger Wiederaufnahmehemmer, MAOH: Hemmer der Monoaminoxidase. qd: einmal täglich, bid: zweimal täglich

Während leichte und reaktive depressive Syndrome durchaus hausärztlich behandelt werden können, sollten therapieresistente und rezidivierende depressive Störungen immer fachärztlich betreut werden, da beispielsweise mit der Wach- und Lichttherapie, irreversiblen MAO-Hemmern, der Elektrokrampftherapie (EKT) oder neuerdings Ketamin hochwirksame Alternativen bestehen (Berger 2012, Westring 2022). Eine Psychotherapie ist grundsätzlich empfehlenswert, alternativ zur Medikation bei leichten depressiven Störungen und zur Krankheitsbewältigung. Besonders die kognitive Verhaltenstherapie (KVT), aber auch die kurzzeitigen psychodynamischen Verfahren erreichen hohe Empfehlungsgrade in den Leitlinien.

Psychotische Erkrankungen

Psychotische Symptome sind bei der HIV-Infektion, außer beim Delir und der Intoxikation oder im Rahmen einer Depression, in der Regel von HIV unabhängig zu sehen. Die bekannteste psychotische Erkrankung ist die Schizophrenie. Ihre Merkmale bestehen in der Regel schon vor der Infektion (Cournos 2005). Ob eine Schizophrenie die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion erhöht, ist nicht sicher bekannt. Primärdiagnosen nach dem 40. Lebensjahr sind eine Rarität und bedürfen einer intensiven Diagnostik. Die Merkmale der Schizophrenie sind Stimmenhören, Wahn oder das Gefühl des Gemachten („die Welt wurde wegen mir verändert, alles hat für mich Bedeutung"). Dazu kommen häufig auch andere Symptome wie Körperhalluzinationen („Tiere krabbeln unter meiner Haut", „implantierter Chip im Kopf"), Beobachtungserleben, Störungen des Affektes, Störung der Denkstruktur (Inkohärenz, Zerfahrenheit) und der Körperhaltung (Stereotypien, Katatonie). Alle Symptome sollten mehr als einen Monat bestehen und nicht in Zusammenhang mit Rauschmitteln auftreten.
Es ist wichtig zu wissen, dass eine psychotische Person ihre Wahrnehmungen in der Regel nicht hinterfragt. Diese sind für die Betroffenen in sich logisch und absolut wahr, eine Korrektur ist nicht möglich. Gegenargumentationen sollten, wenn überhaupt, nur vorsichtig erfolgen. Sie haben keinen therapeutischen Nutzen und dienen eher der diagnostischen Vergewisserung.

Therapie

Eine rasche medikamentöse Therapie ist wichtig und erst einmal unabhängig der ätiologischen Zuordnung, da die zunehmende Dauer der unbehandelten Psychose infektiologisch und psychiatrisch prognostisch ungünstig ist (Nurutdinova 2012). In der Akutsituation bieten sich Benzodiazepine an. Nach Möglichkeit sollte die Behandlung psychotischer Störungen aber FachärztInnen vorbehalten bleiben. Am besten eignen sich sogenannte atypische Antipsychotika (AAP, früher atypische Neuroleptika), da sie einen weniger schweren antidopaminergen Effekt haben. HIV-Infizierte haben unter konventionellen Antipsychotika (AP) häufiger extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, die Ursache dafür ist noch unklar. Die Dosis sollte immer vorsichtig gewählt werden. Das klassische atypische Antipsychotikum Clozapin sollte bei HIV-Infektion wegen der erhöhten Neutropeniegefahr nur vorsichtig und nur fachärztlich eingesetzt werden.
Psychotische Erkrankungen, die sich erst nach der HIV-Diagnose manifestieren, sollten immer Anlass zu intensiver Diagnostik geben. Oft sind sie Erstzeichen opportunistischer Infektionen oder der Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz; sie sind dann den organischen psychotischen Erkrankungen zu zurechnen. Neben der Grunderkrankung sollten diese Störungen symptomatisch mit Antipsychotika behandelt werden. Depotformen (mittlerweile bis zu 3-Monatsgaben möglich)

Tabelle 2: In Deutschland häufig verwendete Antipsychotika

Wirkstoff	Metabolismus	Dosisbereich
Aripiprazol (AAP)	CYP3A4 (CYP2D6)	5–15 mg qd
Amisulprid (AAP)	Renale Elimination	50–800 mg bid
Risperidon (AAP)	CYP2D6, CYP3A4	1–3 mg qd
Quetiapin (AAP)	CYP3A4	25–800 mg qd (ggf. Retardtabletten)
Olanzapin (AAP)	CYP1A2, CYP2D6, hepatische Konjugation	5–20 mg qd
Haloperidol (AP)	CYP3A4, CYP2D6	0,5–10 mg qd (Notfallmedikament!)
Flupentixol (AP)	CYP2D6	Häufig als Depot 20–40 mg/14 Tage i.m.
Cariprazin	CYP3A4	1,5–6 mg

Anmerkung: von Haloperidol, Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Flupentixol gibt es Depotpräparate. qd: einmal täglich, bid: zweimal täglich. AAP atypische Antipsychotika (früher atypische Neuroleptika), AP konventionelle Antipsychotika

scheinen dabei Vorteile hinsichtlich Compliance und Remissionserhaltung zu haben, sollten aber FachärztInnen vorbehalten bleiben.
Psychotherapeutische Ansätze spielen bei psychotischen Störungen nur eine untergeordnete Rolle, obwohl sie sich als wirksam erwiesen haben. Psychotische Störungen führen in etwa 85 % zu einer nur unvollständigen Erholung und somit meist zu erheblichen, dauerhaften Einschränkungen der Teilhabe. In schweren psychotischen Krisen ist die Unterbringung im psychiatrischen Krankenhaus allerdings häufig ohne Alternative (Berger 2012).

Suchterkrankungen

Suchterkrankungen sind häufig in der Allgemeinbevölkerung und mindestens ebenso häufig bei HIV-positiven Menschen; es wird davon ausgegangen, dass 80–90 % einen „unauffälligen" Konsum praktizieren, und nur 10–20 % langfristig Probleme (Abhängigkeit) bekommen. Oft dauert es 5–8 Jahre, bis Hilfesysteme kontaktiert werden. Generell ist das Problembewusstsein hinsichtlich des Gebrauchs schädlicher Substanzen oder gar einer möglichen Abhängigkeit eher gering ausgeprägt. Insbesondere „ChemSex", also Sex in Verbindung mit neuen psychoaktiven Substanzen (NSP) und daraus resultierende Komplikationen ist ein hochaktuelles Thema. Wenigstens die Hälfte der Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), berichten über Substanzgebrauch beim Sex (ASTRA Studie 2014). Hier handelt es sich meist um junge Konsumenten, die Konsumziele sind anders definiert und die Identifikation läuft über Sex, nicht über die Droge an sich (siehe auch das Kapitel *Sexuelle Dysfunktion*). Von den etwa 91.400 HIV-positiven Menschen, die Ende 2020 in Deutschland bekannt waren, gehörten etwa 7.900 (ca. 8 %) zur Gruppe der intravenösen Drogengebrauchenden (RKI 2018). Der intravenöse Drogengebrauch stellt nach wie vor einen wichtigen Risikofaktor für HIV- und Hepatitis-C-Koinfektionen dar (Lucas 2011). Suchterkrankungen sind auch bei Menschen mit HIV ein wichtiger Grund für sozialen, beruflichen und gesundheitlichen Abstieg – vor allem die Alkoholabhängigkeit (Gruber 2010, Lopes 2011, Watkins 2011); die durch Ethanol ausgelöste Neurodegeneration wird als synergistisch mit der durch HIV selbst ausgelösten Neurodegeneration angesehen (Hahn 2010). Abhängiger Alkoholgebrauch ist zudem als Faktor bekannt, der die Mortalität bei HIV erheblich erhöht (Obel 2011). Für die Evaluation in der Praxis wurden die CAGE-Fragen entwickelt:

- Haben Sie schon mal daran gedacht weniger zu trinken? (Cut-down drinking)
- Haben Sie sich schon mal geärgert, weil jemand Ihr Trinkverhalten kritisiert hat? (Annoyed)
- Haben Sie sich wegen des Trinkens schon mal schuldig gefühlt? (Guilt)
- Mussten Sie schon mal morgens Alkohol konsumieren, um den Tag schaffen zu können oder den Kater zu beseitigen? (Eye opener)

Bei mehr als zwei positiv beantworteten Fragen besteht ein dringender Verdacht auf eine Alkoholabhängigkeit.

Benzodiazepine verstärken im Dauergebrauch wahrscheinlich kognitive Defizite, insbesondere stören sie aber immer die Gedächtnisfunktionen und die Schlafarchitektur, was sie für die längere Therapie, trotz ihrer exzellenten kurzfristigen Wirkungen, unbrauchbar machen. HIV-BehandlerInnen sind häufig eine große Vertrauensperson. Vermutete oder bekannte Süchte sollten angesprochen und die verschiedenen ambulanten, stationären und rehabilitativen Angebote vorgestellt werden. In einer französischen HIV-Kohorte lag bei bis zu 29 % ein dauerhafter Benzodiazepingebrauch vor (Roux 2011). Ob dies den Erkrankungsverlauf beeinflusst, ist jedoch nicht genau bekannt. Generell sollten Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Triazolam, Midazolam) bei gleichzeitiger ART vermieden werden, da hierbei schon Atemdepressionen u.a. beobachtet wurden.

Weniger gut bekannt und oft nur ungenügend beachtet sind Suchterkrankungen im Bereich nicht stoffgebundener Süchte (z.B. Internetsucht, Chat- und Spielsucht) oder Süchte von Stoffen im Bereich synthetischer oder pflanzlicher Herkunft, sogenannte „legal highs" (z.B. „Badesalz", Spice). Aber auch tradierte Suchtstoffe wie Khat oder Cannabis sind in Verbindung mit der HIV-Infektion, was Infektionsrisiko und –verlauf angeht, nicht gut bekannt. Adäquate Versorgungsstrukturen fehlen meist, da diese Themen in der psychiatrischen Suchtversorgung deutlich hinter der Alkohol- und Opiatsuchtversorgung zurückstehen. Insgesamt scheint das Bewusstsein für diese Süchte in der Bevölkerung, aber auch bei ÄrztInnen und anderen therapeutischen Disziplinen nicht hoch ausgeprägt zu sein.

Da der ständige Suchtstoffgebrauch zu Veränderungen des Metabolismus führen kann, andererseits aber auch die ART die Substitutionsbehandlungen der Opiatabhängigen beeinflusst, sollten Arzneimittelinteraktionen bei dieser Gruppe besonders überwacht werden (siehe *ART*-Kapitel).

Therapie

Suchtbezogene Gespräche sollten den Prinzipien der „Motivierenden Gesprächsführung" folgen (Miller and Rollnick 1991). Ein nicht-konfrontatives Vorgehen und eine empathische Grundhaltung müssen im Vordergrund stehen. Oft besteht bei den Betroffenen ein geringes Problembewusstsein und ein hoher Grad an Abwehrmechanismen (Rationalisierung). Es gilt erstmal ein Bewusstsein zu schaffen und wertfrei an das Thema heranzugehen. Oft gilt es den Widerspruch zu klären „eigentlich will ich nicht, aber..." (Lust vs. Funktionell). Konfrontative Gesprächstechniken haben sich als eher unwirksam herausgestellt, weil sie Scham und damit verbundenes Verdrängungsverhalten in der Regel nur fördern. Anders als bei der Alkohol- oder Benzodiazepin-Abhängigkeit spielt die Beachtung einer HIV-Infektion im Rahmen der Therapien bei Opiatsucht eine stärkere Rolle. Suchterkrankte sollten dringend spezialisierten Beratungs- und Therapiestellen zugeführt werden. Selbsthilfegruppen sind empfehlenswert (zu empfehlen: www.NEPTUNE-clinical-guidance, die S3 Methamphetamin-Leitlinie oder www.suprat.de). Die medikamentöse Therapie spielt dagegen nur eine geringe Rolle, von der Substitutionstherapie einmal abgesehen. Alkoholabhängige werden zeitweise mit dem glutamatergen Modulator Acamprosat

und dem Opiatantagonisten Naltrexon behandelt. Eine neuartige Therapieoption besteht mit dem Opiatantagonisten Nalmefen. Nalmefen ist zur Behandlung alkoholsüchtiger Menschen geeignet, für die eine vollkommene Abstinenz keine Option ist; die exzessive Trinkmenge soll so vermindert werden, was somatische und soziale Spätfolgen der Alkoholabhängigkeit reduzieren soll. Die aversive Therapie mit Disulfiram sollte wegen ihres Gefährdungspotentials spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Opiatabhängige können zur Abstinenzsicherung ebenfalls auf eigenen Wunsch mit Naltrexon behandelt werden.

Persönlichkeitsstörungen

Die wohl bekannteste Persönlichkeitsstörung ist der Narzissmus, die wohl häufigste die emotional instabile oder Borderline-Persönlichkeitsstörung. In der Regel lässt sich eine Persönlichkeitsstörung dadurch erklären, dass der oder die Betroffene immer wieder Verhaltensmuster aufweist/anwendet, obwohl diese mit negativen Folgen behaftet sind. Eine Studie (Newville 2012) hat gezeigt, dass insbesondere die antisoziale („dissoziale"), die depressive und die Borderline-Persönlichkeitsstörung das HIV-Risiko und fortgesetztes Risikoverhalten erhöhen. Letztere scheint insbesondere in Verbindung mit Suchterkrankungen zu einem erhöhten HIV-Infektionsrisiko zu führen (Chen 2007). Die Borderline-Störung äußert sich in einem Gefühl der Leere und einer schweren Verlassensangst; am auffälligsten sind aber häufige Selbstverletzungen jeder Art, die starken, unvorhersehbaren Stimmungsschwankungen und die Äußerung häufiger Suizidgedanken. Dissoziale Persönlichkeiten fallen durch ein gravierendes Missachten sozialer Normen und der anhaltenden Verneinung eigener Schuld bei allgemein hoher emotionaler Kälte auf. Dies sollte in der HIV-Therapie Beachtung finden, da ein Mensch mit solch akzentuierten Persönlichkeitszügen nicht einfach sein Verhalten ändern wird. Sollten solche Persönlichkeitsstörungen im Praxisalltag auffallen, ist eine psychiatrisch und/oder psychotherapeutische Vorstellung ratsam. Positive Effekte werden am ehesten durch eine Psychotherapie erzielt (Berger 2012).

Rechtliche Aspekte und psychiatrische Notfälle

Im Rahmen der HIV-Diagnostik und Therapie kann es zu Situationen kommen, in denen Zweifel an der Einwilligungs- und/oder Geschäftsfähigkeit des Betroffenen kommen. Es kann auch zu Handlungen mit hohem Selbst- oder Fremdgefährdungspotential kommen, vor allem bei neurokognitiven Erkrankungen oder in fortgeschrittenen Stadien. Die Einwilligungsfähigkeit sollte im Zweifelsfall psychiatrisch begutachtet werden. Nach psychiatrischer Lehrmeinung ist derjenige einwilligungsfähig, dessen Fähigkeiten zur Informationsaufnahme und dem Informationsverständnis für eine spezifische persönliche Entscheidungssituation nicht wesentlich durch einen aktuellen seelischen Zustand eingeschränkt sind. Einwilligungsfähigkeit besteht auch nur in Situationen, in denen Entscheidungen ohne Zwang getroffen werden können. Geschäftsunfähigkeit ist etwas Anderes, sie ist im §104 des BGB (Bürgerliches Gesetzbuch) definiert und umfasst nur dauerhafte Zustände. Sollte es zur Abwehr eigener Gefährdung notwendig sein, kann in Deutschland eine gesetzliche Betreuung für einzelne Aufgabengebiete bestellt werden. Jede Person kann bei den zuständigen Betreuungsgerichten eine solche Betreuung anregen, ein psychiatrisches Gutachten wird nur dann zwingend notwendig, wenn der oder die Betroffene damit nicht einverstanden ist. Bei akuter Gefährdung der eigenen Person oder anderer Personen können Menschen aufgrund von Landesgesetzen untergebracht werden (PsychKG); die Verfahren sind in den Bundesländern immer etwas unter-

schiedlich, gemeinsam ist aber allen, dass letzthin ein Richter oder Richterin nach persönlicher Überzeugung über den Verbleib der Betroffenen im psychiatrischen Krankenhaus entscheiden muss (Berger 2012).

Primär gelten als psychiatrische Notfälle das Delir, gekennzeichnet durch eine Orientierungs- und Bewusstseinsstörung, die psychotische/manische Exazerbation mit Erregungszustand, der schwere Rauschzustand sowie die akute suizidale Krise.

Literatur

Arendt G, Nolting T. Neurological complications of HIV infection. Nervenarzt 2008, 79:1449-62; 1463.

Berger, M. Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie. 4. Auflage. Urban und Fischer, München. 2012.

Chen EY, Brown MZ, Lo TT, Linehan MM. Sexually transmitted disease rates and high-risk sexual behaviors in borderline personality disorder versus borderline personality disorder with substance use disorder. J Nerv Ment Dis 2007, 195:125-9.

Cournos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. J Clin Psychiatry 2005, 66 Suppl 6:27-33.

Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH, Obuku EA, Joska JA. Anitdepressants for depression in adults with HIV infection (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. Issue 1 Art. No.:CD008525

Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. AIDS Rev 2011, 13:171-9.

Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. Curr HIV/AIDS Rep 2010, 7:152-60.

Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis.J AIDS 2011, 58:181-7.

Hahn JA, Samet JH. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence. Curr HIV/AIDS Rep 2010, 7:226-33.

Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. High Rates of neuropsychiatric events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV Medicine 2017, 18:56-63.

Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric Averse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. AIDS Rev 2019;21:4-10

Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et al. Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry 2012, 73:384-91.

Lucas GM. Substance abuse, adherence with antiretroviral therapy, and clinical outcomes among HIV-infected individuals. Life Sci 2011, 88:948-52.

Mascolini M. High Depression Rates With HIV – and its Scathing Clinical Impact. CFA The Center for AIDS Information & Advocacy 2016

Nel A, Kagee A. Common mental health problems and antiretroviral therapy adherence. AIDS Care 2011, 23:1360-5.

Newville H, Haller DL. Relationship of axis II pathology to sex- and drug-related risk behaviors among patients in HIV primary care. AIDS Care 2012, 24:763-8.

Ngum P, Fon P, Ngu R, Verla V, Luma H. Depression Among HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy in the Southwest Regional Hospitals of Cameroon: A Cross Sectional study. Neurol Ther 2017, 6: 103-114.

Nurutdinova D, Chrusciel T, Zeringue A, et al. Mental health disorders and the risk of AIDS-defining illness and death in HIV-infected veterans. AIDS 2012, 26:229-34.

Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. PLoS One 2011, 6:e22698.

Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, et al. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2007, 44:159-66.

Persidsky Y, Ho W, Ramirez SH, et al. HIV-1 infection and alcohol abuse: neurocognitive impairment, mechanisms of neurodegeneration and therapeutic interventions. Brain Behav Immun 2011; 25 Suppl 1:S61-70.

RKI Robert-Koch-Institut Berlin; Epidemiologische Kurzinformation des Robert-Koch-Instituts, 2021.

Roux P, Fugon L, Michel L, et al. Determinants of benzodiazepine use in a representative population of HIV-infected individuals: the role of HIV status disclosure (ANRS-EN12-VESPA study). AIDS Care 2011, 23:1163-70.

Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, et al. The effect of mental illness, substance use, and treatment for depression on the initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV-infected individuals. AIDS Patient Care STDS 2008, 22:233-43.

Watkins CC, Pieper AA, Treisman GJ. Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive patients: an updated review. Drug Saf 2011, 34:623-39.

31. HIV und Rheumatologie

GUIDO SCHÄFER

Rheumatologische Erkrankungen sind insgesamt häufig, und zwar auch bei Menschen mit HIV. Beobachtet werden alle klinischen Erscheinungsbilder aus dem Spektrum autoimmuner und autoinflammatorischer Erkrankungen. Beispiele sind die häufige rheumatoide Arthritis und die Gruppe der verschiedenen Formen der Spondylarthritiden, aber auch Kollagenosen und Vaskulitiden kommen vor. Diese Erkrankungen können hier nicht alle bis ins Detail besprochen werden, die Datenlage bei HIV-Infizierten ist zudem oft eher begrenzt. Dieses Kapitel soll deshalb eher Konzepte und Hilfen zum Umgang mit diesen komorbiden, immunologisch vulnerablen PatientInnen vermitteln.

Prävalenz

Eine Kohortenanalyse aus Frankreich (Lebrun 2017) zeigte bei über 33.000 HIV-Infizierten eine Prävalenz von rund 4 % (auto-)immunologischer Erkrankungen, die in einer eigenen Analyse weitgehend bestätigt wurde (Schäfer 2019). Mit Psoriasis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen waren zwei Entitäten am häufigsten, die normalerweise nicht primär über die Rheumatologie diagnostiziert oder behandelt werden. Allerdings gibt es Überlappungen, vor allem mit der vermutlich oft unterdiagnostizierten Psoriasisarthritis, aber auch Assoziationen mit Spondylarthritiden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Zudem werden teils die gleichen immunmodulierenden Therapien verwendet. Es wurde gezeigt, dass Assoziationen mit chronischen Virushepatitiden (Hepatitis B, C) bestehen, durch die wiederum autoimmunologische Phänomene begünstigt werden (Lebrun 2017). In der Labordiagnostik ist zu berücksichtigen, dass die HIV-Infektion wie viele virale Infektionen autoimmunologische Phänomene triggern kann. So werden verschiedene Autoantikörper bei HIV-Infizierten gehäuft gefunden, die allerdings oft ohne Krankheitswert bleiben (Iordache 2017). Dies betrifft insbesondere antinukleäre Antikörper (ANA), den Rheumafaktor (RF), Cyclisch citrullinierte Antikörper (CCP-AK) und Antiphospholipid-Antikörper. Einige rheumatologische Erkrankungen zeigen einen starken Zusammenhang mit dem T-Zell-assoziierten Immunsystem. Gezeigt wurde dies insbesondere für die rheumatoide Arthritis, die Sarkoidose und den systemischen Lupus erythematodes (Virot 2017); sobald die CD4-Zellen unter einer erfolgreichen ART ansteigen, kann dies – als Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) – einen Schub oder eine Erstmanifestation dieser Erkrankungen triggern, was von einem Therapieversagen abgegrenzt werden muss.

Besonderheiten

In rheumatologischen Zulassungsstudien galt und gilt eine HIV-Infektion üblicherweise als Ausschlusskriterium, weshalb keine systematischen Daten zu DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs = krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Medikamente) bei HIV vorliegen. Es muss deshalb zumeist auf Fallberichte bzw. Fallserien zurückgegriffen werden. Hier ist allerdings Vorsicht geboten, da von einem Selektions- bzw. Publikationsbias auszugehen ist: vermutlich werden eher positive Fälle mit gutem Therapieerfolg und ohne Komplikationen berichtet. Eine praxisnahe, oft aktualisierte Übersicht über die verschiedenen DMARDs geben die Therapieüberwachungsbögen der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh, leicht zu finden über die Homepage: www.dgrh.de). Eine oft geteilte Meinung besagt, dass die Erfahrung mit konventionellen Therapien (csDMARDs, z.B. Methotrexat)

größer und diese deshalb bei HIV-Infizierten bevorzugt einzusetzen seien. Allerdings liegen für diese Medikamente ebenso wenig systematische, randomisierte und kontrollierte Studien vor wie für „modernere" Optionen. Es erscheint deshalb nicht rational, letztere den HIV-PatientInnen vorzuenthalten und so auf eine leitliniengerechte Behandlung zu verzichten.

- Bei den meisten DMARDs finden sich gehäufte, in der Regel harmlose bakterielle (Bronchitis, Zystitis) und virale Infektionen (v.a. Gastroenteritis, Nasopharyngitis, Bronchitis), die meist ambulant behandelt werden können. Vorsicht ist natürlich bei eingeschränktem Immunstatus geboten.
- Immer sollte der Status hinsichtlich einer (latenten) Tuberkulose evaluiert sein. In der Regel ist das bereits bei HIV-Erstdiagnose erfolgt. Spätestens bei Diagnose einer rheumatologischen Erkrankung und vor Beginn einer Immunsuppression) sollte eine latente Tuberkulose (mit üblichen Schemata) behandelt werden, möglichst in enger Absprache mit den RheumatologInnen (siehe *TBC*-Kapitel).
- Auch muss eine chronisch aktive, aber auch eine frühere Hepatitis B bei der Auswahl der rheumatologischen Therapie berücksichtigt werden (siehe *Koinfektions*-Kapitel). So erhöht z.B. Rituximab das Risiko einer Hepatitis B-Reaktivierung deutlich, was eine entsprechende Prophylaxe erfordert.
- Der Impfstatus sollte besonders berücksichtigt werden (siehe Kapitel *Impfungen*). Bestimmte immunmodulatorische Therapien erhöhen zum Beispiel das Risiko für Herpes Zoster-Episoden oder eine Reaktivierung einer Hepatitis B. Zudem sind Impfantworten oft reduziert und Lebendimpfungen dürfen unter verschiedenen immunsuppressiven Therapien gar nicht gegeben werden, so dass Impfungen im Idealfall vor Start einer Immunsuppression verabreicht werden. Oft lässt sich das leider in der Praxis nicht umsetzen, da ein Schub oder eine schwere Aktivität der rheumatologischen Erkrankung vorliegt und eine Behandlung z.B. mit höherdosiertem Prednisolon bereits begonnen wurde. Faustregel: eine stabile Phase der Grunderkrankung ist der beste Zeitpunkt für eine Impfung.
- Interaktionen müssen berücksichtigt werden. Zwar erscheinen die Antikörpertherapien (Biologika) diesbezüglich unproblematisch (kein Metabolismus über Leber oder Niere), aber gerade bei der relativ neuen Klasse der Januskinase-inhibitoren (siehe unten) und einigen Kortisonpräparaten kann es mit bestimmten antiretroviralen Substanzen zu erheblichen Problemen kommen. So sind selbst bei rein intraartikulär appliziertem Triamcinolon schwere systemische Interaktionen mit zum Beispiel Ritonavir oder Cobicistat möglich.
- Besonders bei schlechtem Immunstatus oder (noch) nicht ausreichender Virussuppression kann es zu Problemen kommen, sowohl hinsichtlich der rheumatologischen Begleiterkrankung als auch der immunmodulierenden Therapie. Atypische, opportunistische Infektionen und onkologische Erkrankungen, die schon alleine durch eine DMARD-Therapie begünstigt sein können, sind möglich. So ist vor allem bei einer kombinierten oder länger andauernden Immunsuppression eine PCP-Prophylaxe zu erwägen (Salzer 2018).

Ausgewählte Besonderheiten wichtiger rheumatologischer Therapien

Cortisonpräparate: Nach wie vor spielen Steroide in der Akuttherapie eine entscheidende Rolle, da die Wirksamkeit schnell einsetzt und über Dosierungen gut steuerbar ist. Alle anderen DMARDs benötigen Wochen bis Monate, bis sich die volle immunmodulierende Wirksamkeit entfaltet (Nebenwirkungen können allerdings von Tag 1 an vorhanden sein). Bei systemisch eingesetztem Cortison (meist Prednisolon) ist das Ausmaß der Immunsuppression stark von Dosis und Therapiedauer abhängig. Während höherer Dosen von mehr als 20 mg/d sollten Impfungen verschoben werden. Außerdem sollten Interaktionen beachtet werden (siehe Interaktions-Checker).

Konventionelle Immunsuppressiva (csDMARDs): viele sind schon seit Jahrzehnten im Einsatz. **Methotrexat (MTX)** ist nach wie vor Standard bei der rheumatoiden Arthritis und anderen Erkrankungen. Die Gabe erfolgt wöchentlich subkutan oder per os, am Folgetag sollte Folsäure eingenommen werden. Stärkere Nebenwirkungen treten fast nur bei versehentlicher Fehlanwendung (klassisch ist die tägliche statt wöchentlicher Einnahme) auf. Oft tritt im Verlauf eine (konditionierte) Übelkeit auf, die ein Absetzen notwendig macht. Die sogenannte MTX-Pneumonitis ist wohl viel seltener als früher gedacht. Häufiger ist eine pneumologische Mitbeteiligung der rheumatologischen Grunderkrankung.

Hydroxychloroquin (HCQ) als Standardsubstanz beim systemischen Lupus erythematodes hat kaum immunsuppressive Effekte, sogar Lebendimpfungen können gegeben werden. Im Verlauf müssen regelmäßige Augenuntersuchungen zur frühzeitigen Detektion der sehr seltenen Retinopathie erfolgen. Weitere Mittel dieser Gruppe sind u.a. Azathioprin, Leflunomid, Sulfasalazin, die insgesamt deutlich seltener oder in speziellen Indikationen verwendet werden (siehe hier ggf. die Therapieüberwachungsbögen der DGRh).

TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Infliximab, Certolizumab-pegol, Etanercept, Golimumab): mit diesen Biologika (bDMARDs) gibt es die längste Erfahrung in der Rheumatologie – und auch bei HIV-PatientInnen gibt es die meisten Fallberichte (Kaur 2007, Cepeda 2008, Gaylis 2012, Liang 2017, Marco 2019, Rafael 2019). Ein Vorteil liegt in der großen Auswahl der Präparate (z.B. kürzere versus längere Halbwertszeit). Größte infektiologische Besonderheit ist der sichere Ausschluss und ggf. präemptive Therapie einer latenten Tuberkulose (höchstes Risiko aller DMARDs). Indikationsgerechter Einsatz insbesondere bei rheumatoider Arthritis und den verschiedenen Formen der Spondylarthritiden, CED und Psoriasis.

Anti-B-Zell gerichtete Therapien: In der Rheumatologie zugelassen ist der CD20-Antikörper Rituximab (ANCA-assoziierte Vaskulitiden, rheumatoide Arthritis). Vor allem ist der ca. 6 Monate anhaltende Immunglobulinmangel zu berücksichtigen. Impfungen sollten vor Beginn einer Rituximabtherapie abgeschlossen sein bzw. für den besten Effekt im Intervall vor einer nächsten Gabe (d.h. 5 Monate nach einer Gabe und 4 Wochen vor der nächsten Gabe) erfolgen. Es besteht außerdem die Gefahr der Reaktivierung einer Hepatitis B! Zum anderen ist Belimumab als Antikörper gegen das lösliche humane B-Lymphozyten-Stimulator Protein (BLyS) beim systemischen Lupus erythematodes zugelassen, Erfahrungen mit HIV-PatientInnen gibt es hier keine.

T-Lymphozyten-Kostimulationshemmer (Abatacept): Eine Zulassung besteht bei der rheumatoiden Arthritis. Der Einsatz bei HIV erscheint kritisch, da ein schon bestehender T-Zelldefekt durch dieses Medikament nochmals verstärkt werden könnte. Literatur gibt es nicht.

Interleukin-1-Hemmer: Anakinra und Canakinumab werden vor allem bei verschiedenen Autoinflammationssyndromen („Fiebersyndrome“) eingesetzt. Gerade Canakinumab ist sehr teuer, hat aber den Vorteil seltenerer Gaben (z.B. alle 4 Wochen) im Vergleich zu den täglichen Gaben von Anakinra.

Interleukin-6-Hemmer: Tocilizumab und Sarilumab mit Einsatz insbesondere bei der Großgefäßvaskulitis/Riesenzellarteriitis (Tocilizumab) und der rheumatoiden Arthritis. Infektiologisch relevante Besonderheit ist das praktisch obligat ‚negative‘ CRP (Cave maskierte Infektionen, Fälle unerkannter Divertikulitis mit Darmperforation).

Interleukin-12/23-Hemmer: Ustekinumab (Hemmung IL12/23) und Guselkumab (Hemmung IL23) werden bei der Psoriasis(-arthritis) eingesetzt, für HIV gibt es einige positive Fallberichte (Paparizos 2011, Bartos 2018, Wang 2019).

Interleukin-17A-Hemmer: Secukinumab und Ixekizumab haben eine Zulassung bei der Psoriasis(-arthritis) und Spondylarthritiden. Wichtige Besonderheit ist die Neigung zu Soor unter der Therapie, es gibt einen Fallbericht (Di Lernia 2019).

Januskinasehemmer (JAKi): Diese neue Klasse gehört zu den ‚targeted synthetic DMARD' (tsDMARD) und zeigt als Charakteristikum eine kurze Halbwertszeit bei täglicher, oraler Einnahme. Hierdurch ist eine gute Steuerbarkeit gegeben, sollte es zu schweren Nebenwirkungen kommen. Bemerkenswert ist ein – auch im Vergleich zu anderen DMARDs – nochmals deutlich erhöhtes Zoster-Risiko, weshalb eine Zoster-Impfung – auch bei <50-jährigen – vor Einsatz besonders sinnvoll erscheint. Indikationen und Zahl der Substanzen (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib sind in Deutschland zugelassen) nehmen zu. Einige Arbeiten berichten über Effekte der JAKi auf das virale Reservoir (z.B. Gavegnano 2017). Die Bedeutung für die Praxis bleibt allerdings unklar.

Fazit

Rheumatologische Erkrankungen und deren Therapie im Rahmen einer HIV-Infektion bilden eine der interessantesten klinischen wie grundlagenwissenschaftlichen Schnittstellen zwischen Rheumatologie und Infektiologie. In entscheidenden Punkten zeigt das Vorgehen Parallelen:

- Überprüfung des Impfstatus und ggf. Impfungen.
- Evaluation (und Behandlung) des kardiovaskulären Risikoprofils und relevanter Aspekte des Life Styles (Übergewicht, Blutfette, Hypertonie etc.).
- Berücksichtigung des erhöhten Risikos onkologischer Erkrankungen – Übliche Screenings sollten unbedingt durchgeführt werden.
- Kenntnisse opportunistischer Infektionen, die auch beim Einsatz von Immunsuppressiva vorkommen können.

Literatur

Bartos G, Cline A, Beroukhim K, et al. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of guselkumab used and review. Dermatology 2018, 24:13030/qt3db748cg.

Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML.The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2008;67:710–712

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html (Zugegriffen 23.2.22)

Di Lernia V, Casanova DM, Garlassi E. Secukinumab in an HIV-positive patient with psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Jun;17(6):646-648.

Gavegnano C, Brehm JH, Dupuy FP, et al. Novel mechanisms to inhibit HIV reservoir seeding using Jak inhibitors. PLoS Pathog 2017, 13:e1006740.

Gaylis NB. Long-term follow-up of an HIV-infected patient with reactive arthritis treated with infliximab. J Clin Rheumatol 2012, 18:153-4.

Iordache L, Bengoufa D, Taulera O, et al. Nonorgan-specific autoantibodies in HIV-infected patients in the HAART era. Medicine (Baltimore). 2017, 96:e6230.

Kaur PP, Chan VC, Berney SN. Successful etanercept use in an HIV-positive patient with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2007, 13:79-80.

Lebrun D, Hentzien M, Cuzin L, et al. Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort. AIDS 2017, 31:2159-66.

Liang SJ, Zheng QY, Yang YL, Yang Y, Liu CY. Use of etanercept to treat rheumatoid arthritis in an HIV-positive patient: a case-based review. Rheumatol Int 2017, 37:1207-1212.

Marco J, Bays A. Anti-TNF Therapy in Patients with HIV Infection [abstract]. Arthritis Rheumatol 2019; 71 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/anti-tnf-therapy-in-patients-with-hivinfection/.

Nakamura M, Abrouk M, Farahnik B, et al. Psoriasis Treatment in HIV-Positive Patients: A Systematic Review of Systemic Immunosuppressive Therapies. Cutis 2018, 101, 38-42

Paparizos V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. J Dermatolog Treat 2012, 23:398-9.

Peluso MJ, Chen J, Munter S, et al. Outcomes of immunomodulatory and biologic therapy in people living with HIV. AIDS 2020, 34:1171-1179.

Rafael MA, Lourenço LC, Oliveira AM, et al. Successful treatment of severe perianal Crohn's disease with infliximab in an HIV-positive patient. Clin J Gastroenterol 2019, 12:583-587.

Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. Respiration 2018, 96:52-65.

Schäfer G, et al. HIV-positive Menschen mit rheumatologischen Systemerkrankungen – eine Kohortenanalyse zu einem kooperativen deutschen Pilotprojekt. PW 140, DÖAK 2019.

Virot E, Duclos A, Adelaide L, et al. Autoimmune diseases and HIV infection: A cross-sectional study. Medicine (Baltimore) 2017, 96:e5769.

Wang DM, Fernandez AP, Calabrese CM, Calabrese LH. Treatment of psoriasis with ustekinumab in a patient with HIV-related Kaposi sarcoma. Clin Exp Dermatol 2019, 44:113-115.

32. Sexualität

Sexuelle Dysfunktion des Mannes

SEBASTIAN NOE
(frühere Versionen bearbeitet von Christoph Mayr)

Unter sexueller Dysfunktion (SD) des Mannes werden üblicherweise Veränderungen zusammengefasst, die zur einer Störung der „normalen" Sexualfunktion führen.
Es handelt sich dabei im Wesentlichen um
- Erektile Dysfunktion (ED)
- Abnahme bzw. Verlust der Libido
- Störungen der Ejakulation

Die sexuelle Dysfunktion bei Männern mit HIV ist häufig: zwischen 30 % und 50 % scheinen betroffen zu sein (Collazos 2007, De Ryck 2012, Tindall 1994, Goggin 1998). In einer neueren Beobachtungsstudie an 501 Männern mit HIV lag die Prävalenz der ED bei 58,5 % (Fumaz 2017). Von den befragten Männern gaben 19 % die regelmäßige Einnahme von PDE5-Inhibitoren an.
Daten aus der deutschen 50/2010 Studie an Männern ab 50 Jahren zeigten, dass unter den Teilnehmern mit HIV-Infektion 7,7 % unter einem Hypogonadismus litten, im Gegensatz zu 3,5 % der Männer ohne HIV-Infektion. Interessanterweise unterschied sich die Häufigkeit des reinen Testosteronmangels in den beiden Gruppen dabei nicht wesentlich; die Unterschiede waren durch die größere symptomatische Belastung der Männer mit HIV-Infektion bedingt (Postel 2021).

Ätiologie

Sowohl psychische als auch somatische Faktoren können bei der Entstehung der sexuellen Dysfunktion eine Rolle spielen, wobei – in Abhängigkeit der vorliegenden „Störung" – bei bis zu 80 % aller Betroffenen eine organische (Mit-)Ursache ausfindig gemacht werden kann (NIH 1993).

Alter ist der wichtigste biologische Einflussfaktor (Feldman 1994). Der Grund liegt in vielfältigen altersbedingten und degenerativen Veränderungen der beteiligten Organe und Strukturen und schließt endokrine, neuronale, mikro- und makrovaskuläre Veränderungen mit ein. Aber auch die Akkumulation von Risikofaktoren und Komorbiditäten dürfte eine Rolle spielen (s.u.). In Deutschland wird die Prävalenz der erektilen Dysfunktion bei Männern zwischen 30 und 80 Jahren mit 19 % beziffert (Braun 2000). In der bereits erwähnten 50/2010 Studie berichteten 50 % der teilnehmenden Männer ab 50 Jahren über mäßige bis deutliche Einbußen sexueller Funktionen. HIV war der einzige signifikant assoziierte Parameter (Mueck 2010).

Risikofaktoren/Komorbidität: Bei Männern mit HIV sind häufige Risikofaktoren der ED übermäßiger Alkohol- oder Drogenkonsum bzw. Rauchen. Stoffwechselstörungen (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas) sowie kardiovaskuläre Erkrankungen (v.a. die arterielle Hypertonie) sind bedeutsame Promotoren. Pathophysiologisch basiert die ED auf neuronalen (Neuropathie) und vaskulären (Mikro- und Makroangiopathie) Veränderungen, und kann daher Frühzeichen einer generellen (Poly-)Neuropathie und/oder Angiopathie (z.B. koronare Herzerkrankung) sein. Als Risikofaktoren gelten zudem hormonelle Störungen, neurologische Erkrankungen (z. B. Diskusprolaps) und Infektionskrankheiten. Eine häufige Ursache bei jüngeren Männern sind chronische Nieren- und Leberfunktionsstörungen (Hepatitis, Zirrhose). Psychosoziale Probleme, Beziehungskonflikte und psychiatrische Erkrankungen gehen häufig mit sexuellen Funktionsstörungen einher. Schlafapnoe kann ebenfalls Ursache sein – die Maskenatmung nachts bessert die ED signifikant (Taskin

2009). Fahrradfahren über mehr als drei Stunden/Woche ist ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für mäßige bis schwere ED. Spezielle Fahrradsättel können dies verhindern (Huang 2005, Schrader 2008).

Medikamente: Viele Arzneimittel beeinflussen Libido und Erektionsfähigkeit negativ (Tabelle 1). In der MACS-Kohorte waren dies vor allem Antidepressiva und Antihypertensiva (Hart 2012). Bei 5-Alpha-Reduktase-Hemmern zur Behandlung von LUTS (lower urinary tract symptoms) wurde eine Abnahme von Spontanerektionen und Libido beschrieben (Corona 2012).

Tabelle 1: Substanzen/Substanzklassen, die eine erektile Dysfunktion verursachen können

Alkohol	Nikotin
Antihypertensiva	Antidepressiva
Diuretika	Antirheumatika (NSAR)
Lipidsenker	H2-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren
Antiepileptika	Tranquilizer
Opiate	Gestagene/Östrogene
Chemotherapeutika, ART	Amphetamine, Halluzinogene

Unter der Anwendung älterer antiretroviraler Substanzen wurde eine Assoziation mit der sexuellen Dysfunktion beschrieben (z.B. Cove 2004). Zu den heute häufig verwendeten Medikamenten liegen hingegen wenige konsistente Ergebnisse vor.

Diagnose

Die Basisdiagnostik umfasst neben der klinischen Untersuchung die Sexual-, Sozial- und Familienanamnese und eine lückenlose Medikamenten- bzw. Drogen-Anamnese. Die endokrine Funktion des Hodens kann bei Männern mit HIV nicht zuverlässig mittels des Gesamttestosterons beurteilt werden, weil es zu erhöhten Konzentrationen von SHBG kommt; es sollte daher freies Testosteron gemessen oder geschätzt werden (Bhasin 2018). Um auch präklinische Veränderungen zu erfassen bzw. die Genese eines Testosterondefizits weiter zu klassifizieren, sollte auch LH bestimmt werden; die Bestimmung von FSH ist außerhalb der Fertilitätsdiagnostik verzichtbar. Aufgrund der zirkadianen Rhythmik sind nur früh-morgendliche Messungen verwertbar (idealerweise bis 8 Uhr). Auch sind wiederholt konsistente Ergebnisse (mindestens zweimalig) gefordert. Sofern charakteristische Symptome des Testosteronmangels vorliegen, reichen für die Diagnose auch wiederholt niedrig-normale Konzentrationen des freien Testosterons aus.

In einer großen Querschnittsstudie unter 1.317 Männern mit HIV (häufig mit Lipodystrophie) wurde bei 16 % ein Testosterondefizit festgestellt; viszerales Fett und hoher BMI waren prädiktiv (Rochira 2011). De Ryck (2013) fand bei 62 % der Befragten Zeichen einer erektilen Dysfunktion. 37 % der Männer mit HIV und sexueller Dysfunktion hatten zusätzlich ein Testosterondefizit.

Eine wichtige Frage ist die nach nächtlichen, morgendlichen und spontanen Erektionen. Ein gering invasives Diagnostikum ist die nokturne penile Tumeszenz-Messung (NPT); als Normwerte gelten 3–6 Erektionen/Nacht von mindestens 10-minütiger Dauer und einer mindestens 70 %igen Rigidität.

Je nach vermuteter Genese eines Testosterondefizits können Sonographie der Hoden (bei V.a. primärer Komponente des Hypogonadismus) oder MRT des Schädels einschließlich einer Feinschicht-MRT der Hypophyse (bei V.a. sekundäre Komponente des Hypogonadismus) notwendige Zusatzuntersuchungen sein. Vaskuläre Diagnostik (Dopplersonographie des Penis, Pharmako-Kavernosographie) und neurophysiologische Verfahren (z. B. Sphinkter- und N. pudendus-EMG) bleiben urologischen SpezialistInnen vorbehalten.

Tabelle 2: Labordiagnostik bei erektiler Dysfunktion

Spezielle Hormondiagnostik	Umgebungsdiagnostik
freies Testosteron	Blutbild
LH	Glukose, HbA1c
(FSH)	Cholesterin (einschl. HDL, LDL)
Prolaktin	Triglyzeride
TSH	Urinstatus

Therapie der sexuellen Dysfunktion

Im Wissen um die Risikofaktoren hat die Veränderung der Lebensgewohnheiten Priorität. Studien belegen den positiven Effekt körperlichen Trainings, Gewichtsreduktion und Nikotinverzicht auf die erektile Funktion (Hannan 2009, Reis 2009). Daneben ist bei der Behandlung von Komorbiditäten auf die Auswahl der Medikamente zu achten. So hat z.B. Nebivolol gegenüber Metoprolol offensichtlich einen Vorteil in der Vermeidung einer ED (Brixius 2007, Cordero 2010).
Die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) haben die Therapie der erektilen Dysfunktion erheblich verbessert. Sie sind einfach einzunehmen, wirksam und verträglich (Waldkirch 2005, Nehra 2009, Alwaal 2011). Allerdings müssen sie als „lifestyle drugs" vom Patienten selbst bezahlt werden. Die intrakavernöse Schwellkörperautoinjektion oder die intraurethrale Applikation vasoaktiver Prostaglandine (Alprostadil) spielen heute nur noch für wenige Männer eine Rolle, die nicht ausreichend auf PDE-5-Inhibitoren ansprechen. Ihrem Einsatz sollte immer eine vollständige andrologische Diagnostik vorausgehen und Männer in deren Anwendung geschult werden. Die Vakuum-Pumpe (vacuum erection device, VED) ist eine gute, nicht-medikamentöse Alternative mit Ansprechraten von 80–95 %.
Die Digitale Gesundheitsanwendung „Kranus Edera" ist derzeit vorläufig im DiGA-Verzeichnis aufgenommen und kann bei „Impotenz organischen Ursprungs" zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden.
Es ist wichtig, die Interaktionen von PDE-5-Inhibitoren zu kennen. Ihre Wirkspiegel werden über eine Inhibition des Cytochrom P450-Enzymsystems deutlich erhöht. Insbesondere bei geboosterten PIs ist mit einer niedrigen Dosis zu beginnen! Konkret empfehlen wir eine Mini-Testdosis (z.B. eine 1/4 Tablette von Sildenafil 50 mg). Diese reicht meist schon und kann, sofern Nebenwirkungen ausbleiben, gesteigert werden. Sofern Effekt ausbleiben (mehrjährige HIV-Infektion, Multimorbidität, psychische Überlagerung), sollte die zugelassene Maximaldosis nicht überschritten werden. Die gleichzeitige Einnahme mit nitrat- oder nitrit-haltigen Substanzen (Molsidomin; „Poppers") ist kontraindiziert, da es zu therapieresistenten Hypotonien kommen kann. Im Zweifel ist es ratsam, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen auszuschließen. Bei psychosozialen Problemen, Beziehungskonflikten oder depressiver Entwicklung ist eine psychotherapeutische bzw. sexualmedizinische Beratung angeraten. Ein Review zu psychosozialenInterventionen zeigte, dass Gruppentherapie – mit und ohne Sildenafil – die Zeichen einer ED deutlich und langanhaltend verbesserte (Melnik 2007).

PDE-5-Inhibitoren

Sildenafil (Viagra®) wurde als erster PDE-5-Inhibitor zugelassen, seit 2013 sind Generika verfügbar. Es ist in einer Dosierung von 25, 50 und 100 mg erhältlich. Die Wirkung tritt nach 12–40 Minuten ein, kann aber durch eine fettreiche Mahlzeit oder Alkoholgenuss verzögert werden. Die maximale Konzentration ist nach ca. einer Stunde erreicht, die Wirkdauer liegt bei ca. 8–12 Stunden. Die Ansprechrate ist abhängig von der Ätiologie der ED, und variiert zwischen 43 und 83 %. Häufig sind Cephalgien (11 %), Gesichtsrötung (11 %), Dyspepsie (3 %), Schwindel (3 %), Rhinitis

(2 %), sowie Farbsehstörungen (1 %). Bisherige Untersuchungen zeigten kein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt oder Todesfälle.

Vardenafil (Levitra®) wurde 2003 zugelassen und hemmt die Phosphodiesterase 5 bzw. die Hydrolyse von cGMP zehnfach stärker als Sildenafil, allerdings ist die Bioverfügbarkeit mit 15 % gering. Die Wirkung mit 10 und 20 mg tritt nach 15–30 Minuten ein und kann bis zu 12 Stunden betragen, die maximale Plasmakonzentration liegt bei 60 min. Vardenafil ist auch bei gleichzeitiger antihypertensiver Therapie wirksam und verträglich. Nebenwirkungen sind wie bei Sildenafil Cephalgien (10–21 %), Hautrötung (5–13 %), Dyspepsie (1–6 %) sowie Rhinitis (9–17 %). Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie zeigte eine leichte Überlegenheit gegenüber Sildenafil (Rubio-Aurioles 2007) bei hoher Sicherheit.

Tadalafil (Cialis®) wurde ebenfalls 2003 zugelassen. Es gibt Dosen von 5, 10 und 20 mg. Die maximale Plasmakonzentration liegt bei 2 Stunden, die Wirkung tritt nach 15–20 Minuten ein. Da die Plasmahalbwertszeit ca. 17,5 Stunden beträgt, sind Ansprechzeiten bis zu 36 Stunden möglich. Vor allem dieser Umstand fördert die Beliebtheit von Tadalafil („weekend pill"). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Cephalgien (7–21 %), Dyspepsie und Sodbrennen (1–17 %), Myalgien (3–7 %), Rückenschmerzen (4–9 %), Rhinitis (5 %) und Gesichtsrötung (1–5 %). Klinische Einflüsse auf das kardiovaskuläre System konnten nicht beobachtet werden, die Inzidenz von Myokardinfarkten war in keiner Studie erhöht. Seit Ende 2017 sind deutlich günstigere Generika verfügbar.

Avanafil (Spedra®) ist ein schnell anflutender und ebenfalls selektiver PDE-5-Inhibitor (Wirkungseintritt nach 30–40 Minuten, HWZ ca. 75 Minuten). Er ist seit 2014 in Europa zugelassen (50, 100, 200 mg) und zeigte auch bei Diabetikern ein zufrieden stellendes Ansprechen. Mögliche Nebenwirkungen ähneln den der anderen PDE-5-Inhibitoren. Durch die niedrige Halbwertszeit und damit fehlende Akkumulation wurden bisher Priapismus, Hörverlust oder Farbsehen nicht beobachtet (Alwaal 2011). Neuerdings weisen Studien bei MSM auf die Korrelation aus Einnahme von Drogen und PDE-5-Inhibitoren sowie riskantem Sexualverhalten hin (Purcell 2005, Swearingen 2005, Spindler 2006, Dirks 2012).

Bedingt durch einen relativen NO-Mangel ist der Erfolg der PDE5-Inhibitoren bei einigen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus oder KHK begrenzt. Hier deuten sich alternative Therapiekonzepte mit sGC-Stimulatoren, Rho-Kinase-Inhibitoren und neuen NO-Donatoren an (Lasker 2010). Die topische Therapie mit Alprostadil (1 %-haltiges Gel) wird ebenso untersucht wie die lokal zu applizierende Gen-Transfer-Therapie (Alwaal 2011).

Testosteron

Bei nachgewiesenem Testosteronmangel und klinischer Symptomatik kommen intramuskuläre Injektionen (Testosteron 250 mg i.m. alle 14 bis 21 Tage oder Testosteronundecanoat 1.000 mg alle drei Monate nach Aufsättigungsdosis nach 6 Wochen) oder Gel (z. B.: Testogel 25 mg/50 mg tgl.) in Frage. Die perorale Substitution ist obsolet und mit einem erhöhten Risiko von Lebertoxizität verbunden. Als relevante Nebenwirkungen kommen Haarausfall, Hautreizungen (beim Gel!), Leberwert- und Lipiderhöhungen im Serum, eine Polyglobulie und Wasserretention im Gewebe vor.

Therapie der Ejaculatio praecox

Zur Verlängerung der Zeit bis zum Samenerguss stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, wobei z.B. das Erlernen von Techniken zum Hinauszögern des Orgasmus als auch psychotherapeutische Begleitung hilfreich sein können. Medikamentös kann eine Verlängerung durch SSRI erreicht werden, wobei nur Dapoxetin (Prilegy®) in dieser Indikation eine Zulassung besitzt.

Chemsex

MARTIN VIEHWEGER

Im letzten Jahrzehnt hat sich ein neues Phänomen – überwiegend bei Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben – etabliert: Chemsex. Der Begriff, der im anglikanischen Raum seit ca. 2004 und in Deutschland seit 2009 benutzt wird, beschreibt die Einnahme von bestimmten chemischen, psychoaktiven Substanzen zur Amplifizierung der eigenen Sexualkultur. Dies geschieht zum Abbau von Hemmungen und zur Steigerung des eigenen Sexualempfindens. Die Verbreitung vollzog sich parallel zu den bzw. innerhalb der Netzwerke und Online-Dating-Foren, vornehmlich bei MSM (Stuart 2016). Chemsex ist auch Resultat eines veränderten Umgangs mit Technologie (Dating-Applikationen, -Foren), erleichterter Verfügbarkeit von Sex einerseits und Substanzen andererseits.

Die meisten verfügbaren Daten stammen aus den USA und Großbritannien. Die Erfahrungen der deutschen NGOs, vor allem der AIDS-Hilfen, bestätigen eine hierzulande vergleichbar häufige Nutzung der Drogen beim Sex. Je nach Wirkung werden die Substanzen „upper" (aktivierender Rausch) oder „downer" (entspannender rausch) genannt. Der gemeinsame Konsum findet auf Sexpositiven-Partys in Clubs, zumeist aber auf privaten After-Partys zu Hause statt, wobei oft Substanzen gemeinsam über das gesamte Wochenende hinweg und in unterschiedlichen Kombinationen sowie Applikationen konsumiert werden. Die gebräuchlichsten Substanzklassen sind Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), Gamma-Butyrolactone (Vorstufe der Gamma-Hydroxybutyrate; GBL, GHB), Ketamine, Methamphetamine (Chrystal Meth, „T") und Mephedron (siehe das Glossar am Ende des Kapitels). Sie werden im sexuellen Kontext oft mit Poppers (Amylnitrit) sowie den PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil u.a.) kombiniert (Bracchi 2015, Stuart 2016). Der Substanzkonsum geschieht inhalativ (Rauchen), intranasal (sniffing), intravenös (slamming), oral (Schlucken von „Bömbchen") sowie rektal (Suppositorien). Das „slamming" spielt dabei eine besondere Rolle. Die Hälfte der Nutzer hat innerhalb der letzten drei Monate Substanzen konsumiert, ein Viertel davon mindestens drei verschiedene in Kombination. HIV-positive Männer nehmen häufiger und eher unterschiedliche Substanzen gleichzeitig ein (Bracchi 2015, Hegazi 2017).

Substanzkonsum findet am häufigsten in der Gruppe der MSM (Deimel 2016) und am ehesten in touristisch stärker frequentierten Großstädten statt (Hockenhull 2017): London (13 %), Amsterdam (11 %), Barcelona (8 %), Zürich (7 %), Berlin (5 %). In einer Untersuchung an STD-Kliniken in London zwischen Januar 2015 und Juni 2016 offenbarte sich ein hoher Verbreitungsgrad: 655 von 818 Klienten nahmen beim Sex Substanzen zu sich. 30 % der Befragten beschrieben sich darin offen für diverse Substanzen, davon mehr als die Hälfte (57 %) gegenüber den o.g. Chemsex-Substanzen. 13,5 % hatten bereits mindestens einmal Drogen injiziert.

Viele Nutzer vermeiden Befragungen aus Angst oder Schamgefühl, aber auch zum Schutz der „Chemsex-Community" (Stuart 2016). Eine hohe Dunkelziffer ist daher anzunehmen. Validierte Untersuchungen sind rar. Ein Großteil der MSM hat auf Partys bereits Erfahrungen mit mindestens einer der o.g. Substanzen gemacht, daneben werden neue „User" durch Sexualpartner mit den Substanzen konfrontiert.

Der Substanzkonsum birgt ein enorm erhöhtes Risiko für die Infektion mit den klassischen sexuell übertragbaren Infektionen (Lues, Gonorrhoe, Chlamydien und Mykoplasmen), daneben auch für die viralen Hepatitiden (A–C) sowie für HIV. Chemsex erfolgt zumeist mit wechselnden Geschlechtspartnern, beim Gruppensex und im Kontext risikoreicher Sexualpraktiken („Fisting", „Sounding"). Der gemeinsame Gebrauch von Sexspielzeug, die gemeinsame intravenöse Applikation, und allem voran der ungeschützte Geschlechtsverkehr („barebacking") sind zusätzliche bedeu-

tende Risikofaktoren. Chemsex-Nutzer machen häufiger Gebrauch von einer Postexpositionsprophylaxe oder sind HIV-positiv (Bracchi 2015, Deimel 2016).
Unter Substanzgebrauch kommt es zudem verstärkt zu einer brüchigen Adhärenz bezüglich der ART, mit dem Risiko einer möglichen Resistenzentwicklung. Daneben werden die Interaktionen zwischen antiretroviralen Substanzen und den beim Chemsex verwandten Substanzen unterschätzt (Bracchi 2015). Hervorzuheben sind die Wechselwirkungen zwischen den sogenannten „Boostern" (Ritonavir bzw. Cobicistat) und den Chemsex-Substanzen GHB/GBL, Alkohol oder mit Amylnitrit (Poppers). Gefahren stellen sowohl Überdosierungen als auch Dosisspiegelreduktionen dar (Pebody 2015) (s.a. www.hiv-druginteractions.org). Unfälle mit tödlichem Ausgang nach dem Konsum mit GHB bzw. GBL sind keine Seltenheit mehr. GHB/GBL stehen insbesondere auch im Verruf, als sogenannte K.o.-Tropfen benutzt zu werden (Hockenhull 2017).Viele Substanzen sind öffentlich wenig bekannt, Erfahrung in Dosierung und Kombinierung sind gering, der Zugang zu Information erschwert. Es besteht schnell die Gefahr einer psychischen Abhängigkeit und eines damit einhergehenden Substanzmissbrauchs. Hier ist Mephedron bzw. Methamphetamin hervorzuheben. Unter Drogeneinfluss ist die interpersonelle Kommunikation bezüglich einvernehmlicher Sexualpraktiken erschwert (Bourne 2015).
Der Substanzkonsum intendiert beim „User" in erster Linie die Minderung der sexuellen Hemmschwelle, eine Steigerung des Lustempfindens sowie eine Verlängerung des Sexualaktes. Die Euphorisierung steht oft im Kontrast zu einer Pseudo-Intimität: intime Handlungen werden unter dem Einfluss von Drogen akzeptiert, die sonst nicht zugelassen worden wären. Als Promotoren für den Gebrauch sexuell stimulierender Substanzen können gelten: Austesten von Grenzen, Eskapismus, Abwehr sozialen Leistungs- und Lebensoptimierungsdrucks sowie Kompetition, Kompensation von sozialen oder persönlichen Konflikten, Abwehr der abstumpfenden Eintönigkeit bzw. der alltäglichen Normativität. Der Substanzkonsum vor dem Sex verringert das Schamgefühl, senkt die Schwelle der Kontaktaufnahme (entaktogen), erhöht den sexuellen Appetit (sexdrive) und verlängert das Lustempfinden (Stuart 2016). Er befähigt spezielle sexuelle Praktiken (Kink) zu liberalisieren. Diese Effekte können im Rahmen des schwulen Coming out bzw. bei der sexuellen Identitätsfindung erwünscht sein. In Gesprächsgruppen gab es zudem Hinweise für eigene homophobe Anteile, vermeintlichen Druck subkultureller Zugehörigkeit bei negativem Selbstbildnis, schuldhaftes Erleben der Andersartigkeit. MSM avancieren früh zu einer vulnerablen Gruppe für gesundheitliche Risiken (Deimel 2016, Villarreal 2017).
In der gesellschaftlichen Diskussion werden die illegalen Substanzen als besonders schädigend wahrgenommen, während die körperlichen und gesundheitsökonomischen Schäden – gesamtgesellschaftlich betrachtet – hauptsächlich noch immer beim missbräuchlichen Alkohol- und Zigarettenkonsum entstehen (Bourne 2014). Der fehlende Zugang zu Informationen, Vorurteile und die Stigmatisierung stellen zusätzliche Risiken dar (Villarreal 2017). Der Großteil der Nutzer passiert eine Phase im Leben mit Substanzkonsum ohne Zwischenfälle, eine wachsende Zahl jedoch mit schweren körperlichen und psychischen, teils lebensbedrohenden Traumata (Hudson 2017). Stuart (2017) konstatiert resümierend: „Rückblickend (...) wird Chemsex zeitlebens ein Phänomen sein, welches eine wichtige Periode in der Geschichte von Homosexuellen definiert".

Therapeutische Konzepte

Grundlegend besteht die Frage, wann der Gebrauch zu einem Über-/Missbrauch wird. Derzeit bestehen Möglichkeiten der Aufklärung und Beratung für „User" vor allem in niedrigschwelligen Angeboten der schwulen Community bzw. der Selbsthilfe.

Diese Angebote sind besonders wertvoll in Verbindung mit dem Zugang zu kostenfreien STD-Testungen und anonymen Substanzchecks. Bei Hinweisen auf Substanzkonsum sind aus ärztlicher Sicht eine vollständige Anamnese einschließlich Sexual- und Drogen-Anamnese sowie ein initiierendes Beratungsgespräch erforderlich: Wertschätzende, vorurteilsfreie Kommunikation mit Evaluation sich einschränkender Interessen, sozialer Deprivation, Fokussierung der Freizeitaktivitäten auf die nächste ChemSex-Session, finanzielle Einschränkungen durch Substanzbeschaffung, sich ändernde Konsummuster und Applikationsformen, häufigere Krankschreibungen, Depression, Konzentrationsstörungen.
Der ambulante und/oder stationäre somatische Entzug gestaltet sich insgesamt als sehr komplex. Spezialisierte ambulante Einrichtungen und Entzugskliniken zur Langzeitentwöhnung und Rehabilitation sind rar. Vor allem beim Entzug von GBL (stationär z.B. mit Xyrem® möglich) besteht nur wenig Erfahrung: internistische Kliniken sind mit dem alternierenden Wechsel zwischen hyper- und hypokinetischem Delir während der Entzugsphase überfordert, psychiatrische Kliniken dagegen haben oft keine Möglichkeiten zur somatischen Überwachung von Kreislauffunktionen (beim Entzug von GBL notwendig). Medizinisches und psychotherapeutisches Fachpersonal ist nur selten sensibilisiert noch nicht ausreichend geschult. Es bestehen, mit wenigen Ausnahmen, keine gut etablierten, adaptierten Nachsorgekonzepte. Hohe Rückfallquoten sind bislang die Regel.
Für die Bedürfnisse von Chemsex-Usern bedarf es neuer integrativer, therapeutischer Konzepte: Körperarbeit – Menschen Nähe und Intimität neu erfahren lassen, sexuelle Fantasien neu belegen, soziale Fähigkeiten finden, fördern, praktizieren: ergotherapeutisch angeleitete Handwerksübungen wie Ton- oder Holzarbeiten üben und in alltagstaugliche, praktische Fertigkeiten umwandeln. Alternative Angebote schaffen z.B. zu Spieleabenden, Lesungen zu Themen wie Männlichkeit, Drag-Workshops oder offenen Mikrofonen einladen. Schamgefühle aushalten – ein „Nein“ nicht als Abwertung zu empfinden, sich Zuhören und zu Verstehen im Zeitalter anonymer Dating-Applikationen. Aufklärung und Edukation im Bereich Sexualität, Intimität, für Betroffene, sowie Schulung für medizinisches Personal, Schulungen für Psychotherapeut*innen, um Klient*innen beim Entzug adäquate Gesprächs- und Therapieoptionen geben zu können. Workshops für Saunen/Bars/Clubs zum safer Clubbing und Partying für das Fachpersonal anbieten.
Um diese Bedürfnisse zu identifizieren und zu verstehen, hat sich das ChemSexNetzwerk Berlin erstmalig 2018 mit relevanten und interessierten Diensten und Personen, die in dem Bereich tätig sind, getroffen. In regelmäßigen Treffen wird versucht Synergien zu fördern, ein gemeinsames Verständnis für die unterschiedlichen Sexualkulturen zu schaffen, Kompetenzen zu verbessern, Behandlungspfade und Leitlinien zu entwickeln und in der Politik gemeinsame Interessen zu vertreten. Es versteht sich als Kompetenzforum. Diskutiert wird die Begleitung von kontrolliertem Konsum durch ein Netzwerk aus NGOs und Selbsthilfe-, Sport- sowie Freizeitgruppen. Es zeigen sich erfolgversprechende Ansätze in „mindfullness-based“ komplementären psychosozialen Interventionen (Gonzales-Baeza 2017).
Zur Evaluation bestehender und Schaffung neuer Angebote hat sich 2022 BISS, die Bundesinitiative sexualisierten Substanzkonsum, konstituiert. BISS beschäftigt sich mit dem Thema sexualisierter Substanzgebrauch, inkl. ChemSex und dem Zusammenspiel von Sexualität und Konsummustern wie z.B. Substanzgebrauch, Medienkonsum, sowie den damit assoziierten Effekten.

Haut- und Weichteilinfektionen

Haut- und Weichteilinfektionen (Skin and soft tissue infections, SSTI) sind bei injizierendem Substanzkonsum häufig. Sie heilen meist ohne medizinische Intervention oder werden mit einfacher Inzision und Drainage behandelt (Review: Bamberger). Seltene Komplikationen können zu Sepsis, nekrotischer Fasziitis, Endokarditis, septischer Embolie, Amputation und Tod führen. Das Injizieren mit einer Nadel, die zuvor verwendet wurde, und die Länge der Zeitinjektion erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines SSTI. Einige Medikamente wie Amphetamine oder Kokain sind lipophob und werden daher nicht leicht intramuskulär oder subkutan resorbiert. Diese Substanzen induzieren sofort ein brennendes Gefühl und initiieren eine Entzündungsreaktion, was durch die unmittelbare chemische Reaktion selbst verursacht ist und lösen sich gewöhnlich ohne Behandlung in einigen Tagen auf. Symptome sind: rubor, calor, dolor, functio laesa. Ein mit Eiter gefüllter Abszess entwickelt sich normalerweise drei bis zehn Tage nach der Injektion und nimmt in der folgenden Woche langsam an Größe und Beschwerden zu. Bei kleinen Abszessen (unter 4 cm Durchmesser) wird der traditionelle Einzelschnitt empfohlen. Trotz des Fehlens der nachgewiesenen Wirksamkeit von Antibiotika wird empfohlen, Staphylococcus-abdeckende Antibiotika (z. B. Cephalexin oder Dicloxicillan – Schmalspektrum-Beta-Lactam-Antibiotikum der Penicillin-Klasse) nach erfolgreicher Inzision zu verwenden. Die sogenannten cellulitischen Abszesse (Bereich des Erythems, der über die Grenzen des Abszesses selbst hinausgeht) müssen engmaschig überwacht und mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt werden, um eine schnelle Progression und Cellulitis zu verhindern. Hier kann Ceftriaxon (1 Gramm, das alle 24 Stunden verabreicht wird, bis sich das Erythem zurückbildet, gefolgt von oralen Antibiotika wie oben) wirksam sein. Patienten, bei denen ein Erythem auftritt, das täglich über die Grenzen eines Abszesses hinaus zunimmt, benötigen häufig einen Krankenhausaufenthalt. Betroffenen, die eine mit Eiter gefüllte Wunde haben, aber die Inzision ablehnen, sollten keine Antibiotika angeboten werden. Es bestünde die Gefahr der Selektion antibiotikaresistenter Bakterien, da Antibiotika nicht ausreichend in mit Eiter gefüllte Räume eindringen.

Glossar gebräuchlicher Substanzen beim Chemsex

Mephedrone (Meow Meow, MCAT, plant food): Tabletten oder Pulver (zur intravasalen, intranasalen oder rektalen Gabe)
Wirkungen: Euphorie, intensiveres Erleben von Musik, verbesserte Stimmung, verminderte Feindseligkeit, verbesserte mentale Funktion und sexuelle Stimulation.
Nebenwirkungen: Angst und Paranoia, Überreizung von Herz, Kreislauf und Nervensystem, Gefahr von epileptischen Anfällen.

GHB/GBL (G, Gina, liquid ecstasy): Flüssigkeit oder Pulver, das zu einem alkoholfreien Getränk hinzugefügt wird; Gelegentlich intravasal.
Wirkungen: Euphorie, verringerte Hemmungen, erhöhter Sexualtrieb. Verstärkung der Wirkung anderer Drogen. Entspannende Effekte können den rezeptiven Analverkehr erleichtern oder angenehmer machen.
Nebenwirkungen: Gedächtnislücken, Ungeschicklichkeit, Schläfrigkeit, Zittern, Erregung. Sehr riskant in Kombination mit Alkohol und/oder Amphetaminen. Überdosierung kann einen „G-Schlaf" auslösen – einen Zustand der Bewusstlosigkeit, der eine medizinische Intervention erforderlich machen kann.

Crystal methamphetamine (Crystal, tina, meth, ice, T): Inhalativ (Glasrohr); Intranasal: Intravasal; rektal

Wirkungen: Euphorie, erhöhte Energie beim Sex oder Tanzen, gesteigertes Selbstvertrauen, Gefühle der Unbesiegbarkeit und Impulsivität, verminderte Schmerzerfahrung, intensive sexuelle Stimulation und verringerte Hemmungen.
Nebenwirkungen: Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Zittern oder Krämpfe, unregelmäßiger Herzschlag, Depressionen, Erschöpfung und Paranoia.

Ketamine (K, special K, vitamin K): Tabletten; als Pulver zur intranasalen oder intravasalen Verabreichung.
Wirkungen: In subanästhetischen Dosen produziert Ketamin einen dissoziativen Zustand, der durch ein Gefühl der Loslösung vom eigenen physischen Körper und der äußeren Welt gekennzeichnet ist. Bei ausreichend hohen Dosen kann es zu einem sogenannten „K-Loch" kommen, einem Zustand extremer Dissoziation mit visuellen und akustischen Halluzinationen.
Nebenwirkungen: Verwirrung, Agitiertheit, Panikattacken, Beeinträchtigung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses und Depression (bei Langzeitnutzung). Verhärtungen der Blasenwände und Probleme beim Wasserlassen (Ketaminblase).

Kokain (Coke, Charlie, snow, blow): Puder zur intra-nasalen oder inhalativen Anwendung („Crack-Kokain").
Wirkungen: Erhöhte Energie, Vertrauen und Erheiterung. Menschen, die Kokain konsumieren, beschreiben oft ein geselligeres und körperlich stärkeres Verhalten.
Nebenwirkungen: Erhöhte Körpertemperatur und Herzfrequenz; Risiko eines Herzinfarkts. Langfristig Schädigung des Knorpels der Nase.

Literatur

Alwaal A, Al-Mannie R, Carrier S. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. Drug Des Devel Ther 2011;5:435-443.

Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et al. Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: a study of prevalence and associated factors. AIDS Care 2007;19:955-65.

Bamberger J. The Care and Treatment of Skin and Soft Tissue Infections among Injection Drug Users in the Community Setting. https://de.scribd.com/document/90871022/

Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study. PLoS Med 2013, 10:e1001372

Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018, 103:1715-1744.

Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo S, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. AIDS 2015, 29:1585-92.

Bourne A, Weatherburn P. "Chemsex" and harm reduction need among gay men. International Journal of Drug Policy. December 2015, 26:1171-1176.

Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impotence Res 2000; 12: 305-11.

Bourne et al. The Chemsex Study. Sigma Research, London School of Hygiene & Tropical Medicine, 2014.

Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and betablocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007, 34:327-31.

chelwest.nhs.uk; 80 % drop in new HIV diagnoses at 56 Dean Street since 2015. Available from:http://www.chelwest.nhs.uk/about-us/news/80-drop-in-new-hiv-diagnoses-at-56-dean-street- since-2015

Collazos J, Martinez E, Mayo J, et al. Sexual Dysfunction in HIV-infected patients treated with HAART. JAIDS 2002; 31:322-26

Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. AIDS Rev 2007;9:237-45.

Colson AE, Keller MJ, Sax PE, et al. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. J AIDS 2002; 30:27-32.

Cordero A, Bertorneu-Martinez V, Mazon P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. Cardiovasc Ther 2010:28:15-22.

Corona G, Rastrelli G, Maseroli E, et al. Inhibitors of 5a-reductase-related side effects in patients seeking medical care for sexual dysfunction. J Endocrinol Invest 2012, 35:915-20

Cove J, Petrak J. Factors associated with sexual problems in HIV-positive gay men. Int J STD AIDS 2004; 15: 732-6.

Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, et al. A review of hypogonadism and erektile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: Diagnosis, pathogenesis, and management. AIDS Patient Care STDS 2005; 19:655-71.

Deimel D, Stöver H, Hößelbarth S, et al. Drug use and health behaviour among German men who have sex with men: Results of a qualitative, multi-centre study. Harm Reduction Journal 2016, 13:36

De Ryck I, Van Laeken D, Nöstlinger C, et al. Sexual satisfaction among men living with HIV in Europe. AIDS Behav 2012, 16:225-30.

De Ryck I, Van Laeken D, Apers L, et al. Erectile Dysfunction, Testosteron Deficiency, and Risk of Coronary heart Disease in a Cohort of Men living with HIV in Belgium. J Sex Med 2013, 10:1816-22.

De Tubino Scanavino M. Sexual Dysfunctions of HIV-Positive Men: Associated Factors, Pathophysiology Issues, and Clinical Management. Adv Urol 2011:854792.

Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien: Diagnostik und Therapie von Libido- und Erektionsstörungen 2001. http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/043-031.htm

Ding H, Du W, Wang H, et al. Efficacy and Safety of Udenafil for Erectile Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Urology 2012 Apr 11.

Dirks H, Esser S, Borgmann R, et al. Substance use and sexual risk behaviour among HIV-positive men who have sex with men in specialized out-patient clinics. HIV Med 2012, 13:533-40

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichritou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.

Fumaz CR, Ayestaran A, Perez-Alvarez N, et al. Clinical and Emotional Factors Related to Erectile Dysfunction in HIV-Infected Men. Am J Mens Health 2017, 11:647-653.

Goggin K, Engelson ES, Rabkin JG, et al. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorders in HIV+ women: an exploratory study. Psychosom Med 1998; 60:11-6.

González-Baeza A, et al. Effectiveness of a mindfulness-based intervention, 2017. IdiPAZ EACS, Poster.

Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 129:18-26.

Guaraldi G, Luzi K, Murri R, et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. Antivir Ther 2007;12:1059-65.

Hannan JL, Maio MT, Komolova M, et al. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. J Sex Med. 2009; 6 Suppl 3:254-61.

Hart TA, Moskowitz D, Cox C, et al. The cumulative effects of medication use, drug use, and smoking on erectile dysfunction among men who have sex with men. J Sex Med 2012, 9:1106-13.

Hegazi A, Lee MJ, Whittaker W, et al. Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. Int J STD AIDS 2017, 28:362-366.

Hockenhull J, Murphy KG, Paterson S. An observed rise in g-hydroxybutyrate-associated deaths in London: Evidence to suggest a possible link with concomitant rise in chemsex. Forensic Science International. 2017, 93–97.

Huang JS, Wilkie SJ, Sullivan MP, et al. Reduced bone density in androgen-deficient women with acquired immune deficiency syndrome wasting. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3533-9.

Huang V, Munarriz R, Goldstein I. Bicycle riding and erectile dysfunction: an increase in interest (and concern). J Sex Med 2005, 2:594-5.

Hudson D. It's time we had a grown-up talk about gay men, drugs and sex. Gaystarnews, Article September 2017

Lallemand F, Salhi Y, Linard F, et al. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. JAIDS 2002; 30: 187-90.

Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, et al. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. Int J STD AIDS 2004; 15:234-7.

Lasker GF, Maley JH, Kadowitz PJ. A Review of the Pathophysiology and Novel Treatments for Erectile Dysfunction. Adv Pharmacol Sci 2010:730861

Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2007, 18:CD004825.

Mueck B, Koegl C, Wolf E, et al. Sexual dysfunction in an aging HIV positive population compared to HIV negative control groups. Results from the German 50/2010 cohort study. Oral Presentation 10, 1st International Workshop on HIV & Aging, Baltimore, MD, USA,10/2010.

Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease: efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with these conditions. Mayo Clin Proc 2009, 84:139-48.

NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270:83-90.

Pebody R. Substance use and social problems predict HIV infection in American gay men. NAM Publications, Jan 2015. 24

Postel N, Wolf E, Balogh A, et al. Functional Hypogonadism and Testosterone Deficiency in Aging Males With and Without HIV-infection. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2021, 129:798-802

Purcell DW, Wolitski RJ, Hoff CC, et al. Predictors of the use of viagra, testosterone, and antidepressants among HIV-seropositive gay and bisexual men. AIDS 2005, 19 Suppl 1: S57-66.

Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. Int J Androl 2010, 33:736-44.

Rochira V, Zirilli L, Orlando G, et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era. PLoS One 2011, 6:e28512.

Rubio-Aurioles E, Porst H, Eardley I, et al. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, doubleblind, pooled crossover study. J Sex Med 2006, 3:1037-49.

Schrader SM, Breitenstein MJ, Lowe BD. Cutting off the nose to save the penis. J Sex.Med 2008, 5:1932-40.

Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. AIDS 2004; 15:1019-23.

Shabsigh R, et al. Erectile dysfunction as a predictor for metabolic syndrome. Abstract 1236, 100. Ann Meeting of the AUA 2005, San Antonio.

Spindler H, et al. Use of viagra and crystal methamphetamin and high risk sexual behaviour. XVI IAC, Toronto 2006, #MOPE0342

Stuart D. A chemsex crucible: the contex and the controversy. J Fam Plann Reprod Health Care 2016, 42:295-296.

Swearingen SG, Klausner JD. Sildenafil use, sexual risk behavior, and risk for sexually transmitted diseases, including HIV infection. Am J Med 2005; 118:569-70.

Taskin U, Yigit O, Acioglu E, et al. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. Int J Impot Res. 2009.

Tikkanen MJ, Jackson G, Tammela T, et al. Erectile dysfunction as a risk factor for coronary heart disease: Implications for prevention. Int J Clin Pract. 2007, 61 :265-268.

Tindall B, Forde S, Goldstein D, et al. Sexual dysfunction in advanced HIV disease. Aids Care 1994; 6:105-7.

Villarreal D. Meth: Alcohol and Other Drugs Harm More People. Hornet, Article April 15, 2017. 2

Waldkirch E, Schultheiss D, Ückert S, et al. Therapie der erektilen Dysfunktion. In: Truß MC, Stief CG, Machtens S et al. (Hrsg.): Pharmakotherapie in der Urologie. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag 2005: 342-52

Wang Q, Young J, Bernasconi E, et al. The prevalence of erectile dysfunction and its association with antiretroviral therapy in HIV-infected men: the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther 2013, 18:337-44.

Weatherburn B "Chemsex" and harm reduction need among gay men. Int J Drug Policy 2015, 26: 1171-76.

Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med. 2013 Apr 18;11:108.

Trans*Medizin

MARTIN VIEHWEGER

Notwendigkeit

Unter Transmedizin versteht man das allgemeine gesundheitliche Versorgungsprofil für Menschen, die sich nicht mit dem Geschlecht identifizieren, das ihnen bei der Geburt zugewiesen wurde. Transition beschreibt den Prozess der sozialen, rechtlichen und/oder medizinischen Angleichung an die individuelle Geschlechtsidentität, etwa mittels Coming Out, Namensänderung, Hormonbehandlung und/oder Operationen. Die Selbsterkenntnis, trans* zu sein, wird nicht frei gewählt und die Gefühle, die damit verbunden sind, können nicht einfach abgestellt oder abgelegt werden.
Die Zahl der Beratungen zu Transitionsprozessen nimmt zu (Kost 2022). Inwiefern dies ein Phänomen zunehmender Awareness ist oder die Inzidenz von Menschen in Transition selbst zunimmt, ist bislang nicht eindeutig zu erheben. Menschen in Transition, die keinen Zugang zu medizinischen Einrichtungen erhalten, bedienen sich der Angebote des illegalen Marktes im Selbstversuch (Viehweger 2022). Obwohl diese Menschen in ihren Recherchen erstaunlich viele Informationen sammeln, bleiben oft Unsicherheiten aufgrund unterschiedlicher, manchmal einseitiger und auch kontradiktorischer Ansichten aus der Community. Medizinische Aufklärung, Begleitung und Befähigung können in einer vulnerablen, oft traumatisierten Gruppe von Menschen zu Risikoreduktion, psychischer Stabilisierung und Euphorie im sonst dysphorischen Setting führen.

Epidemiologie

Die sexuelle Orientierung kann in mehrere Dimensionen unterschieden werden:
- die Geschlechtsidentität („wie fühle ich mich?" z.B. weiblich, männlich, andere)
- die sexuelle Identität/das sexuelle Begehren oder Attraktion („sexuell angezogen von" zum Beispiel hetero-, homo- oder bisexuell)
- der Geschlechtsausdruck („wie gebe ich mich nach außen?" z.B. feminin, maskulin, andere) sowie
- das bei Geburt zugewiesene Geschlecht (assigned male/female at birth)

Die Dimensionen müssen nicht übereinstimmen und können sich ändern (Cerwenka 2018). Einige transgeschlechtliche Personen beantragen auf Grundlage des Transsexuellen-Gesetzes (TSG) die Änderung ihres Personenstands und Vornamens. Zwischen 2008 und 2016 stieg die Zahl dieser Anträge von 903 auf 1.868 pro Jahr (Bundesamt für Justiz 2017). Die Häufigkeit von Transgeschlechtlichkeit wird in einer internationalen Metaanalyse auf 4,6 von 100.000 Personen beziffert (Arcelus 2015). Bezüglich Intergeschlechtlichkeit schreibt die Bundesärztekammer in einer Stellungnahme 2015, dass jährlich etwa 150 Kinder mit „Varianten/Störungen der Geschlechtsentwicklung (DSD)" geboren werden (Bundesärztekammer 2015). Nach Schätzung des Deutschen Ethikrats leben 80.000 intergeschlechtliche Personen in Deutschland (Höhne 2008).

Die heteronormative Ausrichtung der Gesellschaft kann ein Gesundheitsrisiko für LSBTI-Personen sein. Heteronormativität beschreibt die Vorstellung, es gebe ausschließlich zwei biologisch und sozial übereinstimmende Geschlechter (Frauen und Männer), die in ihrer sexuellen Orientierung aufeinander bezogen sind (Wagenknecht 2007). Dies äußert sich in normativen sozialen Erwartungen, denen inter- und transgeschlechtliche sowie nicht-heterosexuelle Menschen nicht entsprechen. Heteronormativität kann sich gesellschaftlich in der Nichtanerkennung von angeborenen Variationen der Geschlechtsmerkmale, der geschlechtlichen Identität, der geschlechtlichen Selbstrepräsentation oder der sexuellen Orientierung äußern. Diese fehlende Anerkennung kann von Vorurteilen über Diskriminierung bis hin zu körperlichen und sexualisierten Übergriffen reichen (Beigang 2017). Sie schließt auch gesetzliche Regelungen ein, die LSBTI-Personen von bestimmten Rechten ausschließen. Solche Erfahrungen können die körperliche und psychische Gesundheit beeinträchtigen sowie das Gesundheitsverhalten negativ beeinflussen (Meyer 2003, Hatzenbuehler 2009). So können die teilweise abwertend gemeinten Bezeichnungen als „schwul" oder „lesbisch" zu negativen verinnerlichten Einstellungen zu Homosexualität führen (Berg 2015), die bei lesbischen, schwulen und bisexuellen Menschen eine geringere Selbstakzeptanz, Selbstabwertung oder ein Gefühl von Einsamkeit fördern und sich negativ auf die psychische Gesundheit auswirken können (Krell 2015). Eine wichtige Ressource in der Bewältigung von diskriminierenden Erfahrungen und in der Ausbildung eines positiven Selbstbildes stellen LSBTI-Communities und deren zivilgesellschaftliche Organisationen dar, die wichtige Anlauf-, Vernetzungs- und Beratungsangebote bereitstellen. Der Kontakt zu Menschen mit ähnlichen Lebenserfahrungen und Interessen, sowie gemeinsame Aktivitäten können das psychische Wohlbefinden positiv beeinflussen (Ceatha 2019).

Die lebensweltliche Erfahrung der betreffenden Trans*Personen hat immer Vorrang. Es geht um die Verbesserung der subjektiven Lebensqualität, sich im eigenen Körper und der Umwelt wohl zu fühlen. Die ärztliche Kunst liegt dabei nicht allein im Verschreiben von Hormonen, sondern in der Begleitung. Die Verantwortung ist nicht, den Klient*innen die Verantwortung abzunehmen – sie entscheiden selbst, welche Veränderungen und Schritte sie gehen wollen oder nicht.

Zur sexuellen Gesundheit transgeschlechtlicher Menschen liegen für Deutschland kaum Daten vor. Die Prävalenz von HIV dürfte deutlich höher sein. Nach einer Befragung transgeschlechtlicher Personen in den USA lebten 1,4 % mit HIV, im Vergleich zu 0,3 % in der Gesamtbevölkerung (James 2016). Zudem kannten 46 % ihren HIV-Status nicht. Ein Review von 88 Studien (Becasen 2018) schätzte die HIV-Prävalenz bei transgeschlechtlichen Frauen in den USA auf 14,1 % (95 % Konfidenzintervall 8,7–22,2) und bei transgeschlechtlichen Männern auf 3,2 % (1,4–7,1). Ein weiterer Review (Baral 2013) kam bei transgeschlechtlichen Frauen global sogar auf 19,1 % (17,4–20,7). HIV bleibt also für transgeschlechtliche Menschen ein wichtiges Gesundheitsthema.

Medizinische Aspekte

Zusammengefasst basiert der somatische medizinische Aspekt der „Transmedizin" auf einer gründlichen Anamnese, Aufklärung über Wirkungen und Nebenwirkungen von hormoneller Unterstützung, aber auch über irreversible Operationen, die Rezeptierung und Anpassung entsprechender Hormone, laborchemische und somatische Verlaufskontrollen, Versorgung prä- sowie post-operativer Eingriffe, Begleitung im Transitionsprozess. Es ist keine Abgeschlossenheit im Transitionsprozess nötig, ein Angekommensein aber durchaus willkommen.

Zur Anamnese gehören das Erfragen von Pronomen, Rufname (beides in Akte so markieren, dass zukünftige Anreden damit direkt möglich sind). In der Transitions-Anamnese sollten Erfahrungen (DIY-Nutzung von Hormonen bislang erfolgt?), soziales Outing, Zugehörigkeit zu Peer-Gruppen, etwaige Psychotherapien und offizielle Beratungsgespräche, bereits vorhandene Indikationsschreiben erfasst werden. Elementar sind die gemeinsame Reflektion von Visionen/genaue Vorstellungen, was Hormone konkret bewirken sollen (schwammige Begriffe wie „mehr maskulin/feminin" dabei vermeiden, konkrete Wünsche wie „Brustwachstum, Menstruations-Stopp, Bartwuchs" erfassen). Welche physischen Elemente gilt es aus der Dysphorie in die Euphorie zu überführen? Können Hormone die Visionen ausreichend erfüllen (je nachdem, wann die hormonelle Transition initiiert wird, werden körperliche Veränderungen mehr oder weniger erreicht werden können)?

Entscheidend ist, in welcher Lebenslage sich die zu begleitende Person in ihrem individuellen Prozess befindet. Zwischen Fortführung einer jahrelang etablierten Hormonsubstitution und Neueinstellung einer bislang hormon-naiven Person liegen Welten. Menschen, die sich mit dem Wunsch nach Erstverordnung von Hormonen vorstellen, können sowohl adoleszent als auch sich bereits im weit fortgeschrittenen Lebensabschnitt befinden. Je nachdem erscheinen Vorstellungen und Bedürfnisse mit unterschiedlichen (Neben-)Wirkungen, kollateralen Veränderungen, Risiken.

Aufklärung, Informed Consent

Körperliche Veränderungen benötigen Zeit und Geduld. Außerdem muss unterschieden werden, in welcher Lebensphase die physische Transition durch Hormone begonnen wird. Die Dauer der körperlichen Veränderungen dauert je nach Körpermerkmal zwischen 3–24 Monate (Radix 2014). Zu Beginn lohnt es, sich für eine Startdosierung zu entscheiden, die über die ersten 3–4 Monate auch konstant eingehalten wird. Gerade zu Beginn kommt es oft zu allen möglichen (Neben)-Wirkungen, die nach den ersten Wochen auch wieder abflauen. Nach 2–3 Monaten lohnt sich eine bewusste Re-evaluation, was sich alles verändert hat. Demnach sollten Dosis-Anpassungen erfolgen.

Ärzt*innen, Psychotherapeut*innen, Psychiater*innen, medizinisch tätige Fachkräfte, Sozialarbeiter*innen, Pfleger*innen, Arzthelfer*innen, Laborassistent*innen sollen bei der Transition begleiten und aufklären, ohne die Entscheidungen der transitionierenden Person zu blockieren. Auch für besagte Fachpersonen ist das oft nicht einfach: Zum einen sind die meisten selbst in einem binären System sozialisiert, was das medizinische Handeln außerhalb einer binären Denkweise erschwert. Zum anderen besteht (aus forensischen Gründen) immer der Wunsch nach Absicherung. Mit der aktuellen medizinischen Leitlinie ist dieses Problem deutlich minimiert worden. Es ist wichtig, die transitionierende Person zu begleiten und zu unterstützen, um sie zu informierten Entscheidungen zu befähigen.

Hormonsubstitution

Binär

Im binären Modell besteht die Möglichkeit, die Angleichung von dem Geschlecht, welches einer Person bei der Geburt zugeschrieben und dem sie wahrscheinlich sozialisiert wurde, zum binär anderen Geschlecht vorzunehmen (also von Mann zu Frau oder umgekehrt). Viele Transpatient*innen sind erst dann zufrieden, wenn sie im gewünschten Geschlecht erkannt werden. Das „passing", also das „Durchgehen" als Mann oder Frau, spielt oft eine wichtige Rolle. Auch diversere Ansätze, Betrachtungsweisen und „Modelle" führen durch den Transitionsprozess.
Die Regeln einer binär-normierten Gesellschaft sind meist sehr eng definiert. Oft wird einem als männlich geborenen cis-Mann Effemination vorgeworfen, etwa weil er lange Haare oder Nagellack trägt, ohne sich dabei selbst als trans* zu definieren. Trans*Menschen werden von zu eng definierenden Gesellschaften immer wieder falsch gelesen. Es findet kein „passing" statt und die gewünschten Attribute werden als ungenügend ausgeprägt empfunden. Eine geschlechtlich binär denkende, heteronormative Gesellschaft hat häufig Schwierigkeiten bei der Zuordnung. Daraus entstehen Schwierigkeiten für die trans*Person. Diese Zuordnung scheint für die meisten allerdings elementar, da sie Halt, Sicherheit, Klarheit und Struktur gibt.

Nonbinär

Sich selbst eine sexuelle Identität aneignen, sich nicht im Binären platzieren zu müssen, bedarf eines grundlegenden Emanzipationsprozesses. Doch wovon? Er findet auf mehreren Ebenen statt: Erziehungsgeschlecht (physiognomisches Geschlecht plus Erziehung) – Identitätsfindung referenziell zur Peer-Group – Geschlechtsidentität – sexuelle Präferenz – um nur einige zu nennen. Das ist keine vollständige Abbildung des Prozesses der Emanzipierung und des Coming-outs, es ist lediglich ein Versuch der Konzeptualisierung und ist keinesfalls statisch. Diese Form der Emanzipation kann sowohl als Mitgift mit Potential als auch als Belastung empfunden werden. Welche Ressourcen die Person dabei hat, in welchem Umfeld sie aufgewachsen ist, wie viel Unterstützung sie sozial oder medizinisch erhält, sind dabei entscheidende Einflussfaktoren. Nicht zuletzt hängt es davon ab, wie viel Widerstand gegen die Norm die Person aus eigenem Antrieb aufbringen kann, wie viel positive Resonanz und Akzeptanz sie erhält, um mit belastenden Situationen umzugehen und um gestärkt zu werden.

MtF (male to female)

Östrogene: sind auf dem deutschen Apothekenmarkt erhältlich als valerat oder hemihydrat in oraler und transdermaler Form. Injektionen sind (aufgrund häufiger kardiovaskulärer Ereignisse) nicht zugelassen. Es wird empfohlen, die Pillenform sublingual einzunehmen – die ist die häufigste Start-Applikation (Bequemlichkeit). Nach der Dosisfindung werden häufig transdermale Applikationen verordnet: Gel, Spray oder Patches werden dabei an Stellen mit wenig behaarter Haut aufgetragen, Schweißneigung sollte mindestens 1 Stunde vor und nach Applikation vermieden werden, intime Kontakte sollten an den entsprechenden Stellen mindestens 2 Stunden nicht erfolgen. Die Startdosis für eine binär transitionierende Person ist 2 mg Östrogen sublingual/Tag und kann je nach Verlauf bis zu 6–8 mg sublingual erreichen. Entsprechende Umrechnungstabellen helfen, die Dosierung beim Wechsel von sublingual auf transdermal zu berechnen. Die Startdosis für nonbinäre Menschen kann abweichend eine halbe oder viertel Dosis pro Tag betragen.

Testosteronblocker: sind je nach Bedarf, sexueller Kultur und Dysphorie nötig. Im angloamerikanischen und helvetischen Raum wird Aldosteron bevorzugt: es birgt

weniger mentale Einflüsse, seltener Leberstörungen, dafür allerdings Polyurie und Brustwachstum (Letzteres meist gewünscht). Im deutschen Raum wird (historisch gewachsen) häufig Cyproteron verordnet: Aufklärungen müssen über mögliche Leberstörungen, mentale Einflüsse, unklare Einflüsse auf Dysplasien/Neoplasien erfolgen, die Wirkung ist allerdings deutlich stärker. Menschen in binärer Transition erhalten 100 mg Aldosteron morgens oder äquivalent 5 mg Cyproteronacetat. Menschen im nonbinären Verlauf verzichten zumeist auf Testosteronblockade.

Progesteron: zusätzliches Progesteron (rektal, oral oder transdermal) kann je nach individuellem Bedürfnis ca. 6 Monate nach Östrogenstart gegeben werden. Brustwachstum und Zunahme der oft abhanden gekommenen Libido sind möglich. Allerdings hat Progesteron immer auch mentale Einflüsse, die je nach Selbstwirksamkeit und Resilienz gut integrierbar oder destabilisierend sind. Es kann zyklisch genommen werden und findet eher im binären Transitions-Kontext Zuspruch.

FtM (female to male)

Testosteron: ist als topisches Gel, 4-Wochen- oder 3-Monats-Injektionen erhältlich. Gel hat den Vorteil der täglichen Selbstapplikationen, wodurch weniger Schwankung erzeugt werden, was sich an zirkadianen Rhythmen orientiert. Besteht eine Abneigung der täglichen Konfrontation mit Transition, oder auch wenn stärkere anschiebende Prozesse (z.B. Stimmbruch oder Unterdrückung der Menstruation) erwünscht sind, werden Injektionen entweder alle 4 Wochen oder alle 3 Monate als Depot verwendet. Hier sollte immer über den „Hormon-Gap" (hohe Werte kurz nach Applikation und niedrige Werte wenige Tage vor der nächsten Applikation) aufgeklärt werden. Testosteron als Gel in binärer Transition erfolgt zumeist mit 2 Hub (ca. 20–40 mg) Gel als Start und wird zumeist auch so beibehalten und nur selten erhöht. Im nonbinären Spektrum reichen ½ Hub oder eine Messerspitze, je nach Vision und körperlicher Dysphorie. Testosteron als Monatsinjektion kann alle 4 Wochen intramuskulär erfolgen und bietet mit dem Vorteil der Selbstapplikation mehr Unabhängigkeit und weniger Gap zwischen den einzelnen Depotgaben. Testosteron als Quartalsinjektion ist als Selbstgabe nicht möglich, erfolgt aber manchmal innerhalb der Community mit sogenannten T-Buddies (Menschen, die zumeist medizinisch ausgebildet sind und Peer-to-Peer-Support anbieten). Große Gaps zwischen einzelnen Depotgaben sind manchmal schwer auszuhalten. Sie kommen oft zu Beginn vor mit Schub von Akne, Stimmungsschwankungen, Libidozunahme und warten vor nächster Injektionen oft auf mit einem down- oder low-Gefühl, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit. Da niedrige Dosierungen mit Injektionen nicht möglich sind (oder Verschwendung), sind für nonbinäre Transitionen aktuell keine Optionen verfügbar.

Emanzipation und Empowerment

Ein Teil des Emanzipierungsprozesses kann durchaus „empowernd" sein: sich Begriffe, die gesellschaftlich negativ verwendet sind, zurückzuerobern, als Teil des individuellen, nonkonformen Identitätsfindungsprozesses, als Ressource. Viele transidente Personen fühlen sich im binären Modell nicht sichtbar, weil sie sich mit ihren eigenen sowohl männlichen als auch weiblichen Anteilen identifizieren. Diese fehlende Sichtbarkeit aufzulösen fällt schwer, da man ganz unbemerkt mit den Begriffen Männlichkeit und Weiblichkeit hantiert, ohne sie zu hinterfragen oder für sich eine eigene Definition gefunden zu haben. Wie soll dann zusätzlich der Sprung geschaffen werden, das binäre Modell hinter sich zu lassen, um sich neu, anders, dazwischen, außerhalb oder darüber hinaus zu definieren?

Glossar, Begriffe, Labels

Gerade während der Zeit des Questionings, des Coming Outs und/oder zu Beginn einer Transition ist es für viele Trans*menschen wichtig, dass sie mit der richtigen Bezeichnung angesprochen werden. Dies bietet Sicherheit und ein Gefühl der Zugehörigkeit. Deshalb ist es wichtig, Labels zu respektieren. Wichtige Begriffe:

Asteriskus: auch Sternchen. Symbol (*), welches als Platzhalter genutzt wird. Trans* steht somit unter anderem für alle Begriffe, die mit dem Präfix trans- beginnen. Der Gebrauch des Asteriskus wird aus den USA kritisiert.

Binäres Geschlechtersystem: nach heteronormativer Weltauffassung werden Geschlechterrollen zugewiesen, -identitäten außer männlich, weiblich verneint.

Binnen-I: Binnenmajuskel um das generische Maskulinum zu vermeiden und Personen beider Geschlechter anzusprechen (Bsp. Binnen-I: SchülerInnen).

Cisperson (cis lateinisches Präfix für „diesseits“): Mensch, dessen Geschlechtsidentität mit dem ihnen bei der Geburt zugewiesenen Geschlecht übereinstimmt.

Crossdresser (auch Transvestiten): tragen aus unterschiedlichen Beweggründen Kleider des anderen Geschlechts, identifizieren sich aber meist mit dem ihnen bei der Geburt zugewiesenen Geschlecht.

Gender Gap: damit werden auch Personen, die eine nichtbinäre Geschlechtsidentität haben, erfasst (z.B. “Schüler_innen“).

Gender: Im Deutschen oft mit „soziales Geschlecht“ übersetzt, beschreibt die gesellschaftlich konstruierten Geschlechter. Im englischen Sprachraum werden gender und sex (körperliches Geschlecht) anders als im Deutschen nicht gleichgesetzt.

Genderfluid: versucht eine zwischen zwei oder mehreren Geschlechtern wechselnde Geschlechtsidentität zu beschreiben.

Das *(Genderstern) bezeichnet gleichzeitig Männer, Frauen und alle anderen Geschlechteridentitäten.

Geschlechtsangleichung: auch -anpassung, früher Geschlechtsumwandlung. Medizinischer Prozess, der den Körper bzw. die primären und/oder sekundären Geschlechtsmerkmale an die Geschlechtsidentität angleichen soll.

Geschlechtsidentität bzw. Identitätsgeschlecht: Inneres Bewusstsein einer Person, welches Geschlecht sie hat. Möglich sind u.a. agender (kein Identitätsgeschlecht), androgyn (ein sowohl weibliches als auch männliches), bigender (zwischen zwei wechselnd), demigender (nur teilweise Identifikation mit einem Geschlecht), genderfluid (zwischen zwei oder mehreren wechselnd), nonbinary (Überbegriff aller Geschlechtsidentitäten, die weder männlich noch weiblich sind), pangender (Vorhandensein aller Geschlechtsidentitäten)

Inter* bzw. Intergeschlechtlichkeit (auch Intersexualität), beschreibt Menschen, deren Körper aufgrund der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale und/oder des Chromosomensatzes nicht eindeutig dem entspricht, was in der Gesellschaft als körperlich weiblich bzw. männlich gilt, sondern die sowohl körperlich als männlich als auch als weiblich konstruierte Merkmale vereinen.

Nichtbinär (auch: non-binär) passt nicht in das zweigeteilte Geschlechtersystem, also Mann und Frau. Vielmehr müsste es eine andere Geschlechtsbeschreibung oder gar keine dafür geben.

TGNS (https://www.tgns.ch): Das Transgender Network Switzerland arbeitet mit verschiedenen Organisationen zusammen, beraten Medien und unterstützen Trans* menschen bei allem, was Transition und Rechtsberatung betrifft.

Transfrau: Frau, die bei Geburt aufgrund des Körpers als Junge eingeordnet wurde. Akronyme: AMAB (assigned/designated male at birth), MTF (male-to-female)

Transgender (veraltet: Transsexualität). Sich nicht oder nur teilweise dem bei Geburt zugewiesenen Geschlecht zugehörig fühlen. Transmenschen sind transgender. Deutsche Alternativen sind transgeschlechtlich oder geschlechtsvariant.

Transition: Prozess der sozialen, rechtlichen und/oder medizinischen Angleichung an die Geschlechtsidentität.

Transmann: Mann, bei Geburt aufgrund des Körpers als Mädchen eingeordnet. Akronyme: AFAB (assigned/designated female at birth), FTM (female-to-male)

Transmensch, Transperson: Mensch, der sich nicht oder nur teilweise mit dem bei der Geburt zugewiesenen Geschlecht identifiziert.

Transsexuell: veralteter Begriff für transgender. Ist medizinisch korrekt, wird aber aufgrund der falschen Konnotation zur sexuellen Orientierung kritisiert.

Literatur

Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. Eur Psychiatry 2015, 30:807–815

Baral SD, Poteat T, Strömdahl S et al. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013, 13:214–222

Becasen JS, Denard CL, Mullins MM et al. Estimating the Prevalence of HIV and Sexual Behaviors Among the US Transgender Population: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2006 – 2017. Am J Public Health 2018:e1–e8

Beigang S, Fetz K, Kalkum D, et al. Diskriminierungserfahrungen in Deutschland. Ergebnisse einer Repräsentativ- und einer Betroffenenbefragung. Nomos Verlag, Baden-Baden, 2017.

Berg RC, Weatherburn P, Ross MW, et al. The Relationship of Internalized Homonegativity to Sexual Health and Well-Being Among Men in 38 European Countries Who Have Sex With Men. J Gay Lesbian Ment Health 2016, 19:285–302.

Bundesamt fur Justiz. Zusammenstellung der Geschäftsubersichten der Amtsgerichte fur die Jahre 1995 bis 2016. https://www.bundesjustizamt.de/DE/SharedDocs/Publikationen/Justizstatistik/Geschaeftsentwicklung_Amtsgerichte.pdf;jsessionid=03AA13E646A5B84608D39B33A774A33E.2_cid377?__blob=publicationFile&v=12 (Stand: 10.02.2020)

Bundesärztekammer. Stellungnahme „Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Varianten/Störungen der Geschlechtsentwicklung (Disorders of Sex Development, DSD)“ des wissenschaftlichen Beirats. Dtsch Arztebl 2915, 112: A-598/B-510/C-498

Callen-Lorde protocols for the provision of hormone therapy, Asa Radix, MD, MPH 2014

Ceatha N, Mayock P, Campbell J, et al. The Power of Recognition: A Qualitative Study of Social Connectedness and Wellbeing through LGBT Sporting, Creative and Social Groups in Ireland. Int J Environ Res Public Health 2019, 16:3636

Cerwenka S, Brunner F. Sexuelle Identität, sexuelle Attraktion und sexuelles Verhalten – Dimensionen sexueller Orientierungen in der Survey-Forschung. Z Sex-Forsch 2918, 31:277–294.

Hatzenbuehler ML. How does sexual minority stigma “get under the skin”? A psychological mediation framework. Psychol Bull 2009, 135:707–730

Höhne SO, Finke R. Intersexualität bei Kindern. Uni-Med Verlag Ag, 2008 Bremen, London, Boston.

James SE, Herman JL, Rankin S, et al. The Report of the 2015 US Transgender Survey. National Center for Transgender Equality, Washington, DC

Kost C. Geschlechter- und Altersverteilung bei Transsexualität 2021. 23.02.2022 https://www.cornelia-mertens.de/?p=17644

Krell C, Oldemeier K, Muller S. Coming-out – und dann…?! Ein DJI-Forschungsprojekt zur Lebenssituation von lesbischen, schwulen, bisexuellen und trans* Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Deutsches Jugendinstitut, Munchen, 2015

Meyer IH. Prejudice, Social Stress, and Mental Health in Lesbian, Gay, and Bisexual Populations: Conceptual Issues and Research Evidence. Psychol Bull 2003, 129:674–697.

Viehweger M. Beobachtung der Schwerpunktpraxis (Infektiologie und Transmedizin) ViRo zwischen 10/2020 – 10/2022

Wagenknecht P. Was ist Heteronormativität? Zu Geschichte und Gehalt des Begriffs. In: Hartmann J, Klesse C, Wagenknecht P et al. (Hrsg) Heteronormativität. Empirische Studien zu Geschlecht, Sexualität und Macht. VS Verlag fur Sozialwissenschaften, 2007. Wiesbaden, S. 17–34

TEIL 7

Prävention

33. Prävention der HIV-Infektion

CHRISTOPH D. SPINNER, CHRISTIAN HOFFMANN

Auch gut vier Jahrzehnte nach der Erstbeschreibung von AIDS ist keine wirksame prophylaktische Impfung verfügbar. Derzeit werden mehrere potentiell erfolgversprechende Vakzinkandidaten getestet (siehe Kapitel *Vakzine*), wobei keiner bislang eine ausreichende Wirksamkeit belegen konnte. Präventive Maßnahmen werden daher vorerst unverzichtbar bleiben, um HIV-Infektionen zu vermeiden. Solche, die sich allein auf ABC-Regeln (abstinence, be faithful, condom use) fokussieren, stossen bekanntlich an Grenzen: Im Jahr 2020 gab es laut UNAIDS weltweit 1,5 Millionen Neuinfektionen, das entspricht rund 4.000 pro Tag. Auch Treatment as Prevention (TasP) wird alleine nicht reichen. Zwar ist TasP längst ein etablierter Begriff geworden, wird die 2016 gegründete Kampagne „U=U" (Undetectable equals Untransmittable) mittlerweile von mehr als 400 Organisationen in 60 Ländern unterstützt. Dennoch: eine erfolgreiche ART für alle bleibt ein unrealistisches Ziel. Das von UNAIDS ausgegebene Ziel 90-90-90 (90 % aller HIV-Infektionen sind jeweils entdeckt, behandelt, avirämisch) wurde Ende 2020 nicht erreicht, die tatsächlichen Werte lagen dem Global AIDS Report zufolge bei 81-87-91 (UNAIDS 2021).
Auch in Deutschland ist es inbesondere die erste 90er Hürde, die Probleme bereitet: Von den 91.400 Infektionen waren in 2020 nur ca. 90 % diagnostiziert. Auch wenn davon 97 % behandelt und davon wiederum 96 % erfolgreich behandelt waren, ist somit hierzulande weiterhin von fast 15.000 virämischen Menschen auszugehen – genug, um eine Epidemie am Leben zu halten. Zudem ergaben phylogenetische Untersuchungen, dass etwa 30 % der Neuinfektionen durch meist hochvirämische Serokonverter verursacht werden (Chibo 2012).
Es ist also klar, dass zusätzliche Präventionsstrategien unverzichtbar bleiben. Mit der Präexpositionsprophylaxe (PrEP), der Einnahme antiretroviraler Substanzen *vor* einem Risikokontakt, ist eine weitere, effektive und sichere individuelle Prävention verfügbar geworden. In Kombination mit „TasP" ist sie sehr erfolgreich – so gelang es in England größter HIV-Klinik „Dean Street 56" innerhalb weniger Monate, die Neudiagnosen auf einen Bruchteil früherer Jahre zu verringern (Nwokolo 2017). Weltweit nutzten 2020 etwa 845.000 Menschen in mindestens 54 Ländern eine PrEP zum Schutz vor einer HIV-Infektion. Das waren zwar 43 % mehr als 2019, aber bei weitem nicht die angepeilten 3 Millionen weltweit. Die große Mehrheit der NutzerInnen befand sich in den USA, Europa und einigen wenigen afrikanischen Ländern wie Kenia und Südafrika – in anderen Regionen der Welt gibt es weiterhin große Versorgungslücken (UNAIDS 2021).
In diesem Kapitel sollen TasP, PrEP und andere medizinische Präventionsstrategien wie Zirkumzision beschrieben werden. Vakzine und Postexpositionsprophylaxe werden weiterhin gesondert behandelt.

ART und Prävention: Schutz durch Therapie (TasP)

Selten hat in der Medizin ein solches Echo wie die HPTN052-Studie hervorgerufen: Das Journal SCIENCE erkor die Daten zum „Durchbruch des Jahres 2011", „The Economist" schrieb gar vom „Ende von AIDS". Was war geschehen? In HTPN052 wurden insgesamt 1.763 HIV-diskordante (überwiegend heterosexuelle) Paare in den USA, Indien, Brasilien, Thailand und 5 afrikanischen Ländern untersucht (Cohen 2011). Die PartnerInnen mit HIV mussten antiretroviral unbehandelt sein und CD4-Zellen zwischen 350 und 550/µl aufweisen. Alle Paare wurden intensiv aufgeklärt, und bzgl. Kondomgebrauch geschult. Die PartnerInnen mit HIV wurden nachfol-

gend randomisiert, entweder sofort oder erst bei Absinken der CD4-Zellen unter 250/µl oder dem Auftreten von AIDS mit ART zu beginnen. Als primärer Endpunkt galten Neuinfektionen, die eindeutig auf die infizierten PartnerInnen zurückgingen („linked infections"). Nach 1,7 Jahren wurden 28 Infektionen als „linked" identifiziert. Die einzige Infektion in der sofort therapierten Gruppe war schon vor oder unmittelbar nach ART-Beginn aufgetreten. Selbst wenn dieser Fall gewertet wurde, ergab sich insgesamt ein 96 %iger Schutz durch die ART: im Vergleich zu allen je untersuchten Präventionsmaßnahmen ein bis dahin unerreichter Effekt (Karim 2011). Auch in längeren Beobachtungen zeigte sich keine einzige „linked" Infektion, wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze war (Cohen 2016).
Dass antiretrovirale Therapien einen wichtigen Beitrag zur Prävention leisten, war allerdings schon lange bekannt. Dazu ein paar Studien an HIV-diskordanten Paaren:

- Bei 415 Paaren in Uganda, bei denen binnen 30 Monate 90 Neuinfektionen diagnostiziert wurden, gab es keine einzige Infektion unterhalb 1.500 Kopien/ml. Mit jeder Logstufe erhöhte sich das Risiko um den Faktor 2,45 (Quinn 2000).
- In einer thailändischen Studie an 493 Paaren lag der Faktor bei 1,81. Es wurde keine einzige Infektion unter 1.094 Kopien/ml beobachtet (Tovanabutra 2002).
- In einer Studie aus Spanien an 393 heterosexuellen Paaren kam es 1991–2003 zu einer Transmissionsrate von 8,6 %. Standen die infizierten PartnerInnen unter ART, wurde keine Infektion beobachtet (Castilla 2005).
- Unter 534 MSM in San Francisco sank die Transmissionswahrscheinlichkeit pro Partnerschaft zwischen 1994 und 1998 um 60 % (Porco 2004). Die HIV-Inzidenz sank trotz einer höheren Zahl von Partnern und Risikokontakten.
- In einer spanischen Studie kam es bei 62 Paaren (22 HIV-infizierte Frauen, 40 HIV-infizierte Männer, alle antiretroviral behandelt) auf natürlichem Wege zu 76 Schwangerschaften. Keine einzige neue HIV-Infektion wurde beobachtet (Barreiro 2006).

Diese Studien zeigen eindeutig: Je niedriger die Viruslast im Plasma, desto geringer ist die Infektiosität. In einer Metaanalyse von 11 Kohorten mit 5.021 heterosexuellen Paaren (und 461 HIV-Transmissionen) wurde unterhalb 400 Kopien/ml keine einzige Übertragung gesehen (Attia 2009). Die antiretrovirale Therapie ist damit zur wichtigsten Säule in der Prävention geworden. Als erste Institution weltweit reagierte die Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) im Jahr 2008 öffentlich auf diese Erkenntnisse. „HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös" lautete der Titel des provokanten EKAF-Papiers, es findet sich unter: https://saez.ch/article/doi/saez.2008.13252. Die EKAF stellte fest, dass eine Person mit HIV das Virus nicht weiter gibt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

1. Die ART wird eingehalten und durch Ärzte bzw. Ärztinnen überwacht
2. Die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze
3. Es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern

Das EKAF-Paper schlug anfangs hohe Wellen. KritikerInnen befürchteten, dass es trotz aller Differenzierungen als Entwarnung missverstanden werden würde und dadurch Menschen sich oder anderen dem Risiko einer HIV-Infektion aussetzten. Letztlich haben sich diese Befürchtungen nicht bewahrheitet. U=U hat sich etabliert.

ART und die Viruslast in anderen Körperflüssigkeiten

Die Viruslast in anderen Körperflüssigkeiten geht meist mit der im Plasma parallel einher. Unabhängig vom gewählten ART-Regime sinken beide, während Therapiepausen kommt es in beiden zum Rebound (Palich 2019). In einer Studie mit 205 Frauen mit einer Plasmavirämie unter 400, 400–9.999 und über 10.000 Kopien/ml lagen die Raten detektierbarer HIV-RNA im Genitaltrakt bei 3, 17 und 48 % (Cu-Uvin 2000). Bei einigen wenigen Menschen bleibt HIV-RNA in Körperflüssigkeiten nachweisbar,

trotz einer unter 50 Kopien/ml supprimierten Plasma-Viruslast. Unklar ist bislang allerdings, ob es sich tatsächlich um intakte, infektiöse Viren handelt. In Ejakulat-Proben von 304 MSM war in 20 (6,6 %) HIV RNA nachweisbar (Lambert-Niclot 2012), bei 195 heterosexuellen afrikanischen Männern etwa 8 % (Mujugira 2016). In der Analschleimhaut fand sich bei 2 % von 143 thailändischen MSM unter ART noch HIV-RNA (Phanuphak 2018), in zervikalen Abstrichen von 1.114 afrikanischen Frauen waren es 5,8 %, bei abnehmender Tendenz mit zunehmender ART-Dauer (King 2017). In einer anderen Studie bei schwangeren Frauen lag die Rate bei 2,5 %, keine der 7 Patientinnen mit einem Nachweis übertrug die Infektion auf das Kind (Frenkel 2022).

Die PARTNER-Studie

Aber wie hoch ist das Restrisiko wirklich, wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze ist? Eine europäische Studie hatte sich zum Ziel gesetzt, das EKAF-Statement zu überprüfen und diese Frage zu beantworten. In PARTNER-1 wurden 1.166 HIV-diskordante Paare (sowohl heterosexuell als auch MSM) aufgenommen, in der die infizierte PartnerInnen unter ART bei weniger als 200 Kopien/ml aufwiesen und die gelegentlich kondomlosen Sex hatten. Alle sechs Monate wurden die HIV-negativen PartnerInnen getestet, die Paare erhielten zudem einen detaillierten Fragebogen zu ihrem Sexualleben. Nach einer Beobachtungszeit von 1,3 Jahren und etwa 58.000 kondomlosen Sexualkontakten war es in einer ersten Auswertung zu keiner einzigen direkt verursachten HIV-Infektion gekommen (Rodger 2016). Die PARTNER-Studie unterstrich damit eindrucksvoll den protektiven Wert der ART. In einer Folgestudie an ausschließlich MSM (PARTNER-2) zeigte sich ebenfalls keine einzige durch den HIV-infizierten Partner übertragende HIV-Infektion, selbst dann nicht, wenn zeitgleich sexuell übertragbare Infektionen vorlagen. Die Zahl der kondomlosen Sexualkontakte lag bei 76.000, davon die Zahl der Kontakte mit Ejakulation bei 20.500 (Rodger 2019). Mit der Opposites Attract-Studie gibt es inzwischen eine weitere große Studie, in der bei 358 MSM-Paaren während fast 17.000 unsafer Sexkontakte keine einzige Infektion durch den infizierten Partner beobachtet wurde (Bavinton 2018). Auch wenn als Kritikpunkt der PARTNER-Studie bleibt, dass ausschließlich Paare rekrutiert wurden, in denen es vor Aufnahme der Studie trotz ungeschütztem Sex eben nicht zu einer Transmission gekommen war (Selektion?) wurde das Risiko durch kondomlosen Sex als „effectively zero" beziffert (Rodger 2019).

Beratung HIV-diskordanter Paare in Zeiten von TasP

Zahlreiche Studien haben es gezeigt: eine effektive HIV-Therapie führt zu einem vernachlässigbaren Risiko einer HIV-Transmission. Meistens fällt die Viruslast in Körperflüssigkeiten und Plasma parallel ab. Bei gelegentlich im Ejakulat unter ART nachgewiesenen Viren bleibt unklar, ob es sich um vollständige, infektiöse Viren handelt (Nunnari 2002). Obgleich genitale Entzündungen sowie der Menstruationszyklus die genitale Virämie beeinflussen können (Curlin 2013), hat die PARTNER-Studie gezeigt, dass eine HIV-Transmission auch bei gleichzeitiger STI sehr unwahrscheinlich ist.
Diese Informationen können sehr entlastend sein. Dennoch wird es weiterhin Menschen geben, die nach mehr Sicherheit verlangen. Man tut gut daran, in dieser Frage differenziert und individuell zu beraten. Niemand kann ein absolutes Nullrisiko garantieren. Einzelfälle sind theoretisch möglich. Vieles hängt auch vom nicht infizierten Partner bzw. Partnerin ab, es sollte auf keinen Fall Druck ausgeübt werden. Menschen, die weiter auf ein Kondom bestehen, fühlen sich mitunter diskriminiert. Sex soll Spaß machen, Angst ist kein guter Begleiter. Eine Frage macht an dieser Stelle oft Sinn: warum das minimale Restrisiko, sich doch mit HIV zu infizieren, oft so ein großes Thema bleibt. Selbst sehr rationale Menschen sind bisweilen auch durch

fundierte Daten nicht zu beeindrucken. Ein Risiko von wahrscheinlich deutlich kleiner als 1:100.000 wird als immer noch bedrohlich empfunden – gleichzeitig werden andere Risiken bewusst eingegangen und einkalkuliert. Es wird Auto oder Ski gefahren, es werden Drogen konsumiert, es wird geraucht, getrunken, geboxt, getaucht – alles Dinge, die wahrscheinlich mindestens ähnliche oder weitaus höhere Gesundheitsrisiken beinhalten.
Oft treten mit der Frage ganz andere Probleme zutage. Die Angst vor HIV kann auch ungelöste Konflikte anzeigen, die Ursachen für die phobischen Gedanken der Beteiligten liegen oft tiefer. In solchen Fällen kann eine (HIV-erfahrene) psychologische Beratung sinnvoll sein.

Präexpositions-Prophylaxe (PrEP)

Unter einer PrEP wird die prophylaktische Einnahme antiretroviraler Medikamente durch nicht HIV-infizierte Menschen verstanden. Die Medikamente werden anders als bei der PEP *vor* und nicht erst *nach* einer Exposition eingenommen. Zu unterscheiden ist die kontinuierliche von der anlassbezogenen PrEP. Eine PrEP macht nur Sinn, wenn relevante Risiken eingegangen werden – Sex mit Menschen mit HIV, deren Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, gehört nicht dazu.
Kontinuierliche PrEP mit TDF/FTC: Ist derzeit Standard und in Deutschland weiterhin die einzige zugelassene PrEP. Die Tabelle 1 fasst die relevanten Studien zusammen. Der Durchbruch gelang Ende 2010: In iPrEx erhielten 2.499 MSM aus sechs Ländern entweder TDF/FTC oder Placebo. Nach 1,2 Jahren waren 36 versus 64 Infektionen aufgetreten, entsprechend einer Reduktion des Infektionsrisikos um 44 % (Grant 2010). Nur in 3/34 Patienten mit einer Neuinfektion wurde Tenofovir oder

Tabelle 1: Randomisierte Studien (Auswahl) zur kontinuierlichen PrEP mit TDF und FTC

Name, Referenz	n	Risikogruppe, Ort: Art der PrEP	Protektiver Effekt
Bangkok Tenofovir Study Choopanyia 2013	2.415	IDU in Thailand: TDF	49 % mit TDF
PARTNERS PrEP Baeten 2012	4.758	Heterosexuelle Paare in Afrika: TDF, TDF+FTC	67 % mit TDF, 75% mit TDF+FTC
iPREX Grant 2011	2.499	MSM weltweit: TDF+FTC	44 % mit TDF+FTC
CAPRISA 004 Abdool 2010	889	Frauen in Südafrika: Vaginales TDF-Gel	39 % mit TDF-Gel
TDF 2 Thigpen 2012	1.219	Junge Frauen und Männer in Botswana: TDF+FTC	62 % mit TDF+FTC
FEM-PrEP van Damme 2012	2.064	Frauen in Kenia, Südafrika und Tansania: TDF+FTC	Keiner (Studie gestoppt)
VOICE Marrazzo 2015	5.029	Frauen in Südafrika, Uganda und Zimbabwe: TDF+FTC, TDF, vaginales TDF-Gel	Keiner, weder mit TDF oder TDF+FTC oral noch mit dem TDF-Gel
PROUD McCormack 2016	544	MSM in Großbritannien: TDF+FTC	86 % mit TDF+FTC
DISCOVER Ogbuagu 2021	5.387	MSM in Europa und Nordamerika: TDF+FTC versus TAF+FTC	IRR für TAF+FTC 0,54 (95% KI 0,23–1,26)

FTC im Plasma gefunden. Auch andere Studien ergaben eine ähnliche Schutzwirkung (Thigpen 2011, Baeten 2012). Rückschläge blieben indes nicht aus. So wurde die FEM PrEP-Studie wegen Wirkungslosigkeit im April 2011 gestoppt und auch in der dreiarmigen VOICE-Studie an afrikanischen Frauen zeigte sich kein Vorteil (Marrazzo 2015).
Teilweise blieb unklar, warum einige Studien erfolgreich waren und andere nicht. Entscheidend ist aber wohl, kaum überraschend, die Adhärenz: wer die PrEP nicht nimmt, hat keinen Schutz zu erwarten. In einigen Studien, vor allem in FEM-PrEP und in VOICE, war die Adhärenz aus verschiedenen Gründen ungenügend: Die täglichen Tabletten oder Gel-Anwendungen waren den Frauen möglicherweise lästig oder es gab unüberwindbare soziale Hürden. In den Studien mit mindestens 70 % eingenommen Tabletten war der Schutz am höchsten (Fonner 2016). Der Erfolg hängt aber auch von anderen Faktoren ab, darunter die HIV-Prävalenz potentieller und die Viruslast infizierter SexualpartnerInnen, begleitende STDs und verschiedene biologische Faktoren. Auch das Sexualverhalten und die Risiken der Situation (Kondomnutzung, sexuelle Vorlieben, ChemSex) spielen eine Rolle. Es kommt immer auf das Setting an: In PROUD, einer englischen Studie an insgesamt 544 MSM mit hohem HIV-Risiko (ungeschützter Analverkehr in den letzten drei Monaten), war der Effekt von TDF/FTC so beeindruckend (HIV-Inzidenz 1,2 versus 9,0/100 Personenjahre), dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde (McCormack 2016). Einer neuen Metaanalyse zufolge bleiben vor allem offene Fragen zur Wirksamkeit bei heterosexuellen Kontakten (Murchu 2022).

Häufige Fragen zur PrEP (und Antworten)

- Wer kommt in Frage? → Menschen mit einem erhöhten Risiko einer HIV-Infektion: MSM mit inkonsequentem Kondomgebrauch, mit wechselnden oder unbehandelten HIV-infizierten Partnern, Menschen mit intravenösem Drogengebrauch
- Wie sollen diese Gruppen identifiziert werden? → zum Beispiel eine STD oder eine Postexpositionsprophylaxe in der Vergangenheit
- Wie soll die PrEP eingenommen werden? → die Zulassung gilt für die kontinuierliche Gabe (1 x 1 Tablette TDF/FTC täglich)
- Was ist mit der anlassbezogenen PrEP? Bei Männern mit entsprechender Risikokonstellation diskutabel: 2 Tabletten 2-24 Stunden vorher, je eine 24 und 48 Stunden später („off label" Gebrauch!). Die anlassbezogene PrEP kommt für Frauen nicht in Frage!
- Gibt es noch andere Möglichkeiten? Es kursiert eine Vielzahl anlassbezogener Einnahme-Schemata, die nur auf pharmakodynamischen Erwägungen beruhen, jedoch nicht validiert und damit unsicher sind
- Wer kann die PrEP verschreiben? → Idealerweise in der HIV-Medizin Erfahrene, aber auch andere Fachgruppen (Pädiatrie, Gynäkologie, Urologie, Dermatologie) nach einer Fortbildung, siehe Text
- Wie hoch ist das Resistenzrisiko durch PrEP bei unentdeckter HIV-Infektion? → nach bisherigen Erfahrungen und mathematischen Modellen eher gering
- Wer soll die PrEP bezahlen? → Seit September 2019 kann die PrEP in Deutschland zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Der Preis von TDF/FTC liegt bei 40–50 Euro pro Monat. Zu beachten ist, dass nur einige der Generika-Präparate die PrEP in der Indikation aufweisen
- Wie ist die PrEP zu überwachen? → siehe unten

Anlassbezogene PrEP mit TDF/FTC: Muss die tägliche, kontinuierliche Einnahme sein? Nicht unbedingt. In der IPERGAY-Studie wurden 400 negative MSM in Frankreich und Kanada instruiert, zwei Tabletten TDF/FTC oder Placebo jeweils vor (2–24 Stunden) und jeweils eine Tablette 24 und 48 Stunden nach sexuellen Risikokontakten einzunehmen. Nach 9 Monaten waren nur 2 HIV-Infektionen im Verumarm aufgetreten, im Vergleich zu 14 unter Placebo (0,9 versus 6,6/100 Personenjahre) – eine Reduktion um 86 % (Molina 2015). Unter TDF/FTC gab es mehr gastrointestinale (14 versus 5 %, p=0,002) und renale Nebenwirkungen (18 vs. 10 %, p=0,03). In einer längeren Beobachtung nahm der Schutzeffekt noch zu und stieg auf 97 % (Molina 2017). Obwohl die Adhärenz auch in IPERGAY alles andere als perfekt war, war der Schutz damit mindestens genauso hoch wie in den Studien mit kontinuierlicher PrEP. Bei Frauen dagegen scheint die anlassbezogene PrEP nicht so effektiv zu sein (Bekker 2017). Im Vergleich zum kolorektalen Gewebe steigen die Spiegel von TDF/FTC im weiblichen Genitaltrakt langsamer, außerdem fallen sie schneller wieder ab (Cottrell 2016). Die Bedarfs-PrEP mit TDF/FTC ist also für Frauen definitiv nicht geeignet und kann nicht empfohlen werden.

PrEP-Versagen, Risiken, Probleme

Berichte über ein echtes PrEP-Versagen sind bislang eher selten. Wenn, dann betreffen sie vor allem die anlassbezogene PrEP, in der die PrEP genau dann zum Infektionszeitpunkt nicht oder nicht richtig eingenommen worden war. Mittlerweile wurden einige Fälle beschrieben, in denen es trotz korrekt eingenommener PrEP zu einer Infektion mit multiresistenten HIV-Stämmen kam (Knox 2017, Markowitz 2017, Colby 2018). Es muss keine Multiresistenz sein – die Kombination aus M184V und K65R reicht wahrscheinlich aus, um die Wirkung der PrEP auszuhebeln (Koole 2022). Die Transmission nicht-resistenter Viren trotz guter PrEP-Adhärenz ist bislang dagegen eine Rarität (Cohen 2018).

Auch Resistenzentstehung durch PrEP scheint bislang ein eher seltenes Phänomen zu sein. In einem systematischen Review von 13 randomisierten Studien, in denen es zu insgesamt 622 Transmissionen unter PrEP oder Placebo gekommen war, wurden in 19 (3 %) Resistenzen gegen TDF oder FTC gefunden (Gibas 2019). Auch einem neueren Review zufolge war das Risiko eher gering, Resistenzen wurden vor allem bei akuter HIV-Infektion zum Studieneinschluss beobachtet und betrafen meist FTC (Murchu 2022). In London lag die Rate primärer FTC-Resistenz bei 30 %, sofern vor der Infektion eine PrEP verwendet wurde, im Vergleich zu 1 % ohne PrEP (Girometti 2022). In der IPERGAY-Studie wurde dagegen keine einzige Resistenz bei den 31 Patienten gefunden, die sich trotz PrEP infiziert hatten (Delaugerre 2018). Das niedrige Resistenzrisiko ist in jedem Fall das kleinere Übel: Es wird geschätzt, dass sich für jeden Fall einer durch PrEP verursachten FTC-Resistenz zwischen 5–40 Neuinfektionen verhindern lassen. Zu beachten ist, dass unter PrEP, sofern es zu einer Infektion kommt, die Antikörperbildung verzögert ist. Es kann daher Sinn machen, im Zweifel gleich eine Viruslast zu bestimmen. Diese ist unter PrEP oft niedrig (Marzinke 2021).

Insgesamt ist die PrEP sicher: In einer systematischen Analyse traten unter TDF/FTC nicht mehr unerwünschte Ereignisse als unter Placebo auf (Fonner 2016). Allerdings fehlen bislang Langzeitbeobachtungen über mehr als drei oder fünf Jahre. Die Erfahrungen mit TDF/FTC aus der antiretroviralen Therapie lassen sich vielleicht nicht immer auf die PrEP übertragen. Als „Therapie von Gesunden“ stellt die PrEP besonders hohe Anforderungen an die ärztliche Aufklärung. Potentielle Risiken wie Knochendichteminderung oder Nephrotoxizität, aber auch ein mögliches, erhöhtes STD-Risiko müssen gegen das individuelle HIV-Risiko abgewogen werden. Allerdings scheint das Risiko renaler Ereignisse zumindest bei nierengesunden, jungen Menschen sehr niedrig zu sein. Einer aktuellen Metaanalyse ist zu erwägen, die Überwachung

der Nierenfunktion auf Ältere, Personen mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 90 ml/min oder renalen Vorerkrankungen zu beschränken (Schaefer 2022).
Ein wichtiges Problem ist die Adhärenz. Ein Review von 59 Studien mit fast 44.000 TeilnehmerInnen ermittelte eine Abbruchrate von 41 % innerhalb sechs Monate (Zhang 2022). In einer neueren Studie aus Washington hatten 27 % aller MSM mit neu diagnostizierter HIV-Infektion PrEP-Erfahrungen, mehr als 50 % hatten die PrEP weniger als 6 Monate zuvor abgebrochen (Cannon 2022).

PrEP in der Praxis

Seit 2016 ist TDF/FTC als kontinuierliche PrEP zugelassen, seit September 2019 kann sie in Deutschland zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Dazu zählen auch die notwendigen Laboruntersuchungen, insbesondere die Tests auf HIV und Syphilis. Eine individualisierte Beratung mit sorgfältiger Risikoevaluation bleibt essentiell, sowohl um die tatsächliche Indikation (wiederholt!) zu prüfen, als auch um ein mögliches Versagen durch unsachgemässe Einnahme abzuwenden. Dabei haben sich Checklisten bewährt (siehe unten). Sehr rasch nach der Zulassung erschien eine Deutsch-Österreichische Leitlinie (Spinner 2019).
Eine Kosteneffektivitätsanalyse für Deutschland zeigte verschiedene Optionen des kosteneffektiven Einsatzes (van de Vijver 2019). In den letzten Jahren sind zudem Preise für TDF/FTC durch das Ende des Patentschutzes rapide gefallen. Es gibt zahlreiche Generika, in deren Fachinformation ausdrücklich auf die Indikation PrEP hingewiesen wird – der Preis liegt bei 40–70 Euro im Monat.
Die PrEP als GKV-Leistung kann nicht nur in HIV-Schwerpunktzentren verschrieben werden. Auch ÄrztInnen für Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Kinder- und Jugendmedizin, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Urologie sowie Haut- und Geschlechtskrankheiten können die PrEP verordnen. Voraussetzungen sind die Hospitation in einem HIV-Schwerpunkt (mindestens 16 Stunden), Präsenz bei HIV/PrEP-Behandlung (mindestens 15 Personen) und theoretische Kenntnisse im Bereich HIV/AIDS/STI (8 Fortbildungspunkte im Jahr vor der Antragstellung). Bei Bedarf vermittelt die DAGNAE etwaige Fortbildungsmöglichkeiten. Die Implementierung der PrEP stellt das bestehende Netzwerk von Schwerpunktpraxen vor Herausforderungen – mehr PrEP-VerordnerInnen sind notwendig, ebenso neue Strukturen (sogenannte Checkpoints). Auf Grundlage von Apotheken-Abrechnungsdaten ging das RKI Ende Juni 2020 von 15.600–21.600 PrEP-Nutzern in Deutschland aus.

Checkliste PrEP praktisch (Kurzversion)

- Die PatientInnen sind zu Beginn mit p24/HIV-Antikörpertest (4. Generation) getestet und über Indikation, Risiken, Kosten und Kontrollen aufgeklärt
- Es besteht keine replikative Hepatitis B (Impfindikation prüfen!), ebenso keine Hinweise auf ein akutes retrovirales Syndrom
- 4 Wochen nach Beginn der PrEP erneuter p24-Antigen/HIV-Antikörpertest (4. Generation) zum Ausschluss einer HIV-Infektion im diagnostischen Fenster
- TDF/FTC sind nur sicher bei einer Kreatinin-Clearance bzw eGFR >80 ml/min, bei 60–80 ml/min sorgfältig abzuwägen, unter 60 ml/min sogar kontraindiziert
- Follow-up Besuche alle drei Monate einplanen (HIV, Syphilis, Nierenfunktion); bei eGFR >80 ml/min und Abwesenheit weiterer renaler Risikofaktoren kann die Kreatinin-Kontrolle auf 6–12 Monate erweitert werden
- Für HIV- und Syphilis-Test gelten dreimonatliche Intervalle, auch später und auch bei der Bedarfs-PrEP – HIV-Infektionen sollen nicht übersehen werden!
- Risikoadaptierte Tests auf STIs wie Gonokokken, Syphilis, Chlamydien (Abstriche bei Bedarf auch durch die PatientInnen selbst vornehmen lassen) und Hepatitis C

PrEP der Zukunft

Vor allem zwei Ansätze haben das Potential, TDF/FTC in Zukunft abzulösen. Dies sind zum einen TAF/FTC, zum anderen der lang wirksame INSTI Cabotegravir.

TAF/FTC: In DISCOVER, der bislang größten PrEP-Studie mit gut 5.000 MSM und Transgender-Frauen, war die kontinuierliche Gabe von TAF/FTC im doppelblind randomisierten Vergleich TDF/FTC nicht unterlegen (Mayer 2020). Das Risiko einer Infektion war nach 96 Wochen beinahe halbiert (Ogbuagu 2021). In den USA wurde die PrEP mit TAF/FTC daher im August 2019 für MSM und Transgender-Frauen zugelassen. Aufgrund der erheblich höheren Kosten (Descovy® kostet gut 500 Euro pro Monat) und der derzeit fehlenden Erstattung durch die GKV spielt diese Option derzeit in Deutschland weiterhin kaum eine Rolle. Zur Nephroprotektion – gerade bei älteren Menschen mit renalen Vorerkrankungen – kann TAF/FTC „auf Privatrezept" aber durchaus eine Option sein. Das pharmakokinetische Profil ist vergleichsweise günstig – mit TAF lassen sich schneller und länger protektive Spiegel erreichen (Mayer 2020). Betont werden sollte allerdings, dass gerade für die anlassbezogene PrEP mit TAF/FTC bislang keine klinischen Studien vorliegen.

Cabotegravir: Auch ganz andere Medikamente als Tenofovir+FTC kommen in Betracht. Zum INSTI Cabotegravir existieren mittlerweile Daten zu zwei großen Phase III-Studien, in denen Cabotegravir 600 mg alle 8 Wochen (intramuskulär injiziert) gegen TDF+FTC getestet wird, darunter eine weltweite Studie mit 4.500 MSM (HPTN 083) und eine an 3.200 Frauen (HTPN 084). In HPTN 083 war Cabotegravir sogar überlegen, die Inzidenz lag bei 0,41 gegenüber 1,22 pro 100 Personenjahren (Landovitz 2021); die Studie wurde vorzeitig beendet. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass der Unterschied vor allem deswegen zustande kam, weil viele Teilnehmer TDF/FTC nicht regelmäßig eingenommen hatten. Außerdem wurden 4 unerklärte Infektionen unter Cabotegravir beobachtet, und zwar *trotz* zeitgerechter Injektionen und ausreichender Wirkspiegel. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden auch in HTPN 084 beobachtet (Delany-Moretlwe 2022). Auch in dieser Studie war die Schutzwirkung von Cabotegravir größer, und auch hier vor allem, weil die Adhärenz im TDF/FTC-Arm schlecht war. Nur in 42 % der Frauen fanden sich Spiegel, die eine tatsächliche tägliche Einnahme von TDF/FTC nahelegten.
Die wichtigste Frage neben der Akzeptanz regelmäßiger intramuskulärer Injektionen ist, wie mit dem sehr langen „PK Tail" umzugehen ist – dem nach der Gabe über Monate langsam abfallendem Cabotegravir-Spiegel. In einer PrEP-Studie hatten 23 % der Männer und 63 % der Frauen noch 60 Wochen nach der letzten Spritze nachweisbare Spiegel, bei einigen waren auch noch zwei oder sogar drei Jahre später Spiegel nachweisbar (Landovitz 2018). Diese suboptimalen Spiegel könnten ein deutlich erhöhtes Risiko für Resistenzen bedeuten – im Affenmodell wurde dies bereits nachgewiesen (Radzio-Basu 2019).

Weitere Ansätze: Interessant ist der Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Translokations-Inhibitor Islatravir. Er persistiert lange in PBMCs, die Halbwertzeit beträgt über 100 Stunden. Eine erste Studie gab Hinweise für einen möglichen protektiven Schutz über 12 Monate durch ein subdermales Implantat (Matthews 2021). Zwei große Phase-III-Studien, Impower-022 und -024, untersuchen die Monatsgabe Islatravirs gegen TDF/FTC. Im Dezember 2021 wurde allerdings die Rekrutierung zunächst gestoppt, nachdem Lymphopenien beobachtet wurden (siehe Kapitel *Neue Medikamente*). Wahrscheinlich wird die Option Islatravir als PrEP erst einmal nicht weiter verfolgt. Neben TAF, Cabotegravir und Islatravir ist jedoch eine Vielzahl weiterer Substanzen in der klinischen Testung, darunter Lenacapavir, aber auch monoklonale Antikörper (Review: Cambou 2021).

Medizinische Prävention neben TasP und PrEP

Das Risiko einer sexuellen Übertragung von HIV ist deutlich geringer als allgemein angenommen. Es wird nach einer Metaanalyse für rezeptiven Analverkehr pro Kontakt auf 1,4 %, für Vaginalverkehr noch deutlich geringer geschätzt (Patel 2014). Durch Kondome und ART wird es um 99,2 % reduziert. Viruslast, genitale Läsionen und STDs, aber auch eine akute HIV-Infektion können das Transmissionsrisiko deutlich erhöhen. Und dennoch: Die Übertragung ist ein – relativ – seltenes Ereignis. Um die Effektivität einer Präventionsstrategie zu überprüfen, bedarf es deshalb teilweise riesiger Kollektive, die über einen langen Zeitraum beobachtet werden müssen. Umso erstaunlicher ist, was in den letzten Jahren an Studien auf die Beine gestellt wurde, und zwar nicht nur zur oben besprochenen PrEP, sondern auch zu Mikrobiziden oder zur Zirkumzision.

Zirkumzision

Durch die Beschneidung der männlichen Vorhaut wird das Infektionsrisiko für diverse Erreger bei kondomlosem Geschlechtsverkehr reduziert. Dies gilt auch für HIV. Diverse große randomisierte Studien mit über 10.000 heterosexuellen Männern in Uganda, Kenia und Südafrika kamen zu einer Reduktion des HIV-Transmissionsrisikos von 50–60 %. Eine Metaanalyse von insgesamt 49 Studien ergab ein relatives Risiko von 0,58 für die Zirkumzision (Sharma 2018). Erklärt wird der Schutz dadurch, dass in der männlichen Vorhaut CD4-positive Langerhans-Zellen und damit primäre Zielzellen von HIV vorhanden sind. Bei MSM ist der protektive Effekt einer Zirkumzision mit 23 % allerdings wahrscheinlich niedriger (Yuan 2019). Von der WHO wird die Zirkumzision als Präventionsmaßnahme deshalb nur für heterosexuelle Männer empfohlen.

Der Eingriff ist nicht ohne Probleme. Chirurgische Komplikationen (Infektionen, Nachblutungen) treten in etwa 3–4 % auf. Das Sexualverhalten nach Zirkumzision, ethische und logistische Probleme sind nur einige Aspekte (Lie 2006). Zu beachten ist, dass sich zwar das Risiko für beschnittene Männer reduziert, nicht aber für die Partnerinnen. In einer randomisierten Studie in Uganda infizierten sich die Frauen der beschnittenen Männer sogar tendenziell häufiger (Wawer 2009). Hauptgrund war wahrscheinlich, dass die Paare nach dem Eingriff früher als empfohlen Sex miteinander hatten. Nach dem Eingriff ist deshalb unbedingt eine mehrwöchige Karenzzeit einzuhalten.

Präventive Behandlung von HSV und anderen Erregern

Genitale Infektionen steigern das Risiko deutlich, sich mit HIV zu infizieren. So erhöhen bakterielle Vaginosen die Übertragung von Frau zu Mann um das Dreifache (Cohen 2012). Für die Prävention relevant ist vor allem das humane Herpesvirus 2 (HSV-2), zumal man dieses Virus gut quantifizieren und messen kann. Die HIV-Viruslast steigt interessanterweise sowohl in Plasma als auch in Vaginalflüssigkeit, wenn eine HSV-Infektion vorliegt (LeGoff 2007). Einer Metaanalyse zufolge erhöht sich das HIV-Risiko bei HSV-2-Seropositivität – also wenn Antikörper gegen HSV-2 im Blut nachweisbar sind – für Männer um den Faktor 2,7, bei Frauen um 3,1 (Freeman 2006). Ein beachtlicher Teil der HIV-Neuinfektionen ist somit auf eine begleitende HSV-Infektion zurückzuführen, die Schätzungen liegen für Frauen bei 38–69 % und 8–49 % für Männer. Aus diesem Grund untersuchten zahlreiche Studien den protektiven Wert einer Herpes-Behandlung, und zwar sowohl bei HIV-negativen als auch bei HIV-positiven Menschen.

Menschen ohne HIV: Kann man durch die medikamentöse Suppression von HSV-2 bei HIV-negativen Personen die HIV-Transmissionsrate reduzieren? HPTN 039, eine

Phase-III-Studie, ging dieser Frage nach (Celum 2008). Insgesamt 1.871 homosexuelle Männer aus den USA und Peru sowie 1.380 Frauen aus Zimbabwe, Zambia und Südafrika erhielten zweimal täglich 400 mg Aciclovir oral oder Placebo. Alle TeilnehmerInnen waren bei Studienbeginn HIV-negativ und HSV-2-positiv. Obgleich weniger HSV-Ulzera im Verumarm beobachtet wurden, war die HIV-Inzidenz im Aciclovir-Arm mit 3,9/100 Personenjahre im Vergleich zu Placebo (3,3/100) nicht reduziert. Die enttäuschenden Resultate wurden durch den Mwanza-Trial bestätigt, der bei 821 Frauen in Tansania ebenfalls keine Reduktion fand (Watson-Jones 2008). Die Ursache dafür ist bislang unklar – Resistenzen gegen Aciclovir sind es wohl nicht. Wahrscheinlich lassen sich genitale HSV-Reaktivierungen durch Aciclovir nicht vermeiden (Johnston 2012). Der Ansatz, bei HIV-negativen Personen durch Aciclovir HIV zu verhindern, ist somit erst einmal hinfällig. Keinen protektiven Effekt hatte übrigens auch eine Azithromycin-Prophylaxe, die zumindest bakterielle Geschlechtskrankheiten verhindern kann (Kaul 2004).

Menschen mit HIV: Lässt sich die Transmissionsrate verringern, wenn nicht die HIV-negativen, sondern die PartnerInnen mit HIV mit Aciclovir behandelt werden? Eine riesige Studie an 3.408 diskordanten afrikanischen Paaren blieb ohne Effekt, trotz einer deutlich verminderten Rate an genitalen HSV-Ulzera (Celum 2010). Diese und andere Studien zeigten allerdings als interessanten Nebeneffekt einen schwachen, aber doch messbaren Effekt von Aciclovir auf die HI-Viruslast. Einer Metaanalyse zufolge liegt er mit Aciclovir oder Valaciclovir bei immerhin 0,33 Logstufen (Ludema 2011). Dies führte sogar zu einer gewissen Reduktion des HIV-Progressionsrisikos bei unbehandelten HIV-PatientInnen (Lingappa 2010, Reynolds 2012). Resistenzen werden wohl nicht induziert (Baeten 2011). Auch bei Schwangeren (Roxby 2012) oder in der Muttermilch (Drake 2012) ist ein antiretroviraler Effekt nachweisbar, der sich durch höhere Dosen Valaciclovir noch steigern lässt (Perti 2013). Die Hoffnung auf neue, potente Aciclovir-Derivate (Van de Perre 2008, Vanpouille 2010) hat sich freilich bislang nicht bewahrheitet.

Mikrobizide, Gleitcremes, Diaphragma

Mikrobizide sind chemische Substanzen, die, meist topisch als vaginale Gels appliziert, HIV und andere Erreger abtöten oder immobilisieren. Es werden derzeit heterogene Mechanismen untersucht. Dazu gehören inaktivierende Stoffe, die virale Strukturen zerstören, aber auch Substanzen, die das Andocken an die Zielzelle hemmen oder antiretrovirale Medikamente. Wünschenswert wären Mikrobizide, die nicht nur billig, einfach anzuwenden und nicht toxisch sind, sondern möglichst auch gegen andere Geschlechtskrankheiten aktiv sind, da diese wie oben beschrieben das Risiko für die HIV-Transmission erhöhen.

Inaktivierende Mikrobizide: Bislang konnte kein Produkt einen überzeugenden protektiven Effekt zeigen. In großen randomisierten Studien stieg das HIV-Transmissionsrisiko teilweise sogar, wie unter Nonoxynol-9 oder Zellulosesulfat (van Damme 2008). Auch PRO 2000 blieb wirkungslos (McCormack 2010) wie auch die Anwendung von Diaphragmen und/oder Gleitcremes (Padian 2007).

Antiretrovirale Mikrobizide: Einen ersten Durchbruch brachten im September 2010 die Resultate des CAPRISA-Trials, in der ein 1 %iges Tenofovir-Gel doppelblind an 889 HIV-negativen Frauen in Südafrika untersucht wurde (Abdool Karim 2010). Die HIV-Inzidenz wurde durch das Gel gegenüber Placebo von 9,1 auf 5,6/100 Jahre reduziert. Bei Frauen, die das Gel regelmäßig anwendeten, wurde sogar eine Reduktion des Transmissionsrisikos um 54 % erzielt. Die Sicherheit und Verträglichkeit des Tenofovir-Gels war sehr gut. Selbst bei nur geringem Gebrauch könnten in Ländern wie Südafrika Hunderttausende an Infektionen verhindert werden (Williams 2011).

Nach diesem ersten Erfolg („proof of concept“) konzentriert man sich in der Mikrobizidforschung auf antiretrovirale Substanzen, darunter zum Beispiel der experimentelle NNRTIs Dapivirin. Zwei große Phase III-Studien (ASPIRE und IPM 037) mit Dapivirin-haltigen Vaginalringen, die monatlich appliziert wurden, zeigten einen Schutz von 27 % bzw. 31 % (Baeten 2016, Nel 2016). Dennoch bleiben viele offene Fragen bzw. Probleme, darunter vor allem Akzeptanz und Adhärenz der Menschen, Bioverfügbarkeit und vor allem die bislang eher mäßige Effektivität (Review: Traore 2018). Auf den Markt hat es bislang noch kein Mikrobizid geschafft.

Literatur

Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. Science 2010, 329:1168-74.

Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. AIDS. 2009, 23:1397-404.

Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med 2012, 367:399-410.

Baeten JM, Lingappa J, Beck I, et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. J Infect Dis 2011, 203:117-21.

Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. N Engl J Med. 2016 Feb 22. [Epub ahead of print]

Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. J AIDS 2006;43:324-6.

Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV 2018, 5:e438-e447.

Bekker LG, Roux S, Sebastien E, et al. Daily and non-daily pre-exposure prophylaxis in African women (HPTN 067/ADAPT Cape Town Trial): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet HIV 2017 Oct 3.

Cambou MC, Landovitz RJ. Challenges and Opportunities for Preexposure Prophylaxis. Top Antivir Med 2021;29:399-406.

Cannon CA, Ramchandani MS, Buskin S, Dombrowski J, Golden MR. Previous Pre-Exposure Prophylaxis Use Among Men Who Have Sex with Men Newly Diagnosed with HIV Infection in King County, Washington. J Acquir Immune Defic Syndr. 2022 Apr 29.

Castilla J, Del Romero J, Hernando V, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. J AIDS 2005, 40:96-101.

Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008, 371:2109-19.

Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. NEJM 2010, 362:427-39.

Chibo D, Kaye M, Birch C. HIV transmissions during seroconversion contribute significantly to new infections in men who have sex with men in Australia. AIDS Res Hum Retroviruses 2012, 28:460-4.

Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013, 381:2083-90.

Coelho LE, Torres TS, Veloso VG, et al. Pre-exposure prophylaxis 2.0: new drugs and technologies in the pipeline. Lancet HIV 2019, 6:e788-e799.

Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. PLoS Med 2012, 9:e1001251.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. N Engl J Med 2016, 375:830-9.

Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 2011; 365:493-505

Cohen SE, Sachdev D, Lee SA, et al. Acquisition of tenofovir-susceptible, emtricitabine-resistant HIV despite high adherence to daily pre-exposure prophylaxis: a case report. Lancet HIV. 2018 Nov 29.

Colby DJ, Kroon E, Sacdalan C, et al. Acquisition of Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in a Patient Taking Preexposure Prophylaxis. Clin Infect Dis 2018, 67:962-964

Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, et al. A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine. J Infect Dis 2016, 214:55-64.

Curlin ME, Leelawiwat W, Dunne EF, et al. Cyclic changes in HIV shedding from the female genital tract during the menstrual cycle. J Infect Dis 2013, 207:1616-20.

Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. AIDS 2000, 14: 415-21.

Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. Lancet 2022, 399:1779-1789.

Delaugerre C, Rodriguez C, Capitant C, et al. Drug resistance among patients who acquired HIV infection in a preexposure prophylaxis trial. AIDS. 2018 Oct 23;32(16):2353-2361.

Drake AL, Roxby AC, Ongecha-Owuor F, et al. Valacyclovir suppressive therapy reduces plasma and breast milk HIV-1 RNA levels during pregnancy and postpartum: a randomized trial. J Infect Dis 2012, 205:366-75.

Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. AIDS 2016, 30:1973-83.

Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. AIDS 2006;20:73-83.

Frenkel LM, Morrison RL, Fuller TL, et al. Brief Report: Vaginal Viral Shedding With Undetectable Plasma HIV Viral Load in Pregnant Women Receiving 2 Different Antiretroviral Regimens: A Randomized Clinical Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2021 Dec 1;88(4):361-365.

Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug Resistance During HIV Pre-Exposure Prophylaxis. Drugs 2019, 79:609-619.

Girometti N, McCormack S, Tittle V; 56 Dean Street Collaborative Group. Rising rates of recent preexposure prophylaxis exposure among men having sex with men newly diagnosed with HIV: antiviral resistance patterns and treatment outcomes. AIDS 2022, 36:561-566.

Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med 2010, 363:2587-99.

Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. Lancet. 2012, 379:641-7.

Karim SS, Karim QA. Antiretroviral prophylaxis: a defining moment in HIV control. Lancet 2011, 378:e23-5.

Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, et al. Monthly antibiotic chemoprophylaxis and incidence of sexually transmitted infections and HIV-1 infection in Kenyan sex workers: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:2555-62.

King CC, Ellington SR, Davis NL, et al. Prevalence, Magnitude, and Correlates of HIV-1 Genital Shedding in Women on Antiretroviral Therapy. J Infect Dis 2017, 216:1534-1540

Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. N Engl J Med 2017, 376:501-502.

Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. AIDS 2012, 26:971-5.

Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. N Engl J Med 2021, 385:595-608. 34379922.

Landovitz RJ, Li S, Eron JJ Jr, et al. Tail-phase safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in HIV-uninfected adults: a secondary analysis of the HPTN 077 trial. Lancet HIV 2020;7:e472-e481.

LeGoff J, Weiss HA, Gresenguet G, et al. Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes. AIDS 2007;21:1569-78.

Lie RK, Emanuel EJ, Grady C. Circumcision and HIV prevention research: an ethical analysis. Lancet 2006; 368: 522-5.

Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, et al. Daily aciclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010, 375:824-33.

Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfected with herpes simplex virus-2. AIDS 2011, 25:1265-9.

Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, et al. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. J AIDS 2017, 76:e104-e106.

Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med 2015, 372:509-18.

Marzinke MA, Grinsztejn B, Fogel JM, et al. Characterization of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex With Men Receiving Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: HPTN 083. J Infect Dis. 2021 Nov 16;224(9):1581-1592.

Matthews RP, Patel M, Barrett SE, et al. Safety and pharmacokinetics of islatravir subdermal implant for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1712-1717.

Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2020, 396:239-254. 32711800.

McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet 2016, 387:53-60.

McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2010, 376:1329-37.

Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med 2015, 373:2237-46.

Molina JM, Charreau I, Spire B, ANRS IPERGAY Study Group. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. Lancet HIV 2017, 4:e402-e410.

Mujugira A, Coombs RW, Heffron R, et al. Seminal HIV-1 RNA Detection in Heterosexual African Men Initiating Antiretroviral Therapy. J Infect Dis 2016, 214:212-5.

Murchu EO, Marshall L, Teljeur C, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. BMJ Open 2022, 12(5):e048478. 35545381.

Nel A, van Niekerk N, Kapiga S,et al. Safety and Efficacy of Dapivirine Vaginal Ring for HIV-1 Prevention in African Women. NEJM 2016, 375:2133-43.

Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. AIDS 2002;16:39-45.

Nwokolo N, Hill A, McOwan A, Pozniak A. Rapidly declining HIV infection in MSM in central London. Lancet HIV 2017, 4:e482-e483.

Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczer D, et al. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet HIV 2021, 8:e397-e407. 34197772.

Padian NS, van der Straten A, Ramjee G, et al. Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:251-61.

Palich R, Ghosn J, Chaillon A et al. Viral rebound in semen after antiretroviral treatment interruption in an HIV therapeutic vaccine double-blind trial. AIDS 2019, 33:279-284.

Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, et al. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. AIDS 2014, 28:1509-19.

Perti T, Saracino M, Baeten JM, et al. High-dose Valacyclovir Decreases Plasma HIV-1 RNA More Than Standard-dose Acyclovir in HIV-1, HSV-2 Positive Persons: a Randomized, Crossover Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Mar 28. [Epub ahead of print]

Phanuphak N, Pattanachaiwit S, Pankam T, et al. Sexually transmitted infections and HIV RNA levels in blood and anogenital compartments among Thai men who have sex with men before and after antiretroviral therapy: implication for Treatment as Prevention programme. J Int AIDS Soc 2018, 21:e25186.

Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of HAART. AIDS 2004, 18:81-8.

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. N Engl J Med 2000, 342:9219.

Radzio-Basu J, Council O, Cong ME, et al. Drug resistance emergence in macaques administered cabotegravir long-acting for pre-exposure prophylaxis during acute SHIV infection. Nat Commun 2019, 10:2005.

Reynolds SJ, Makumbi F, Newell K, et al. Effect of daily aciclovir on HIV disease progression in individuals in Rakai, Uganda, co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2012, 12:441-8.

RKI. HIV in Deutschland 2020. Epidemiologisches Bulletin 25.11.2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/47/Art_01.html

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet 2019, 393:2428-38.

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA 2016; 316:171-181

Roxby AC, Drake AL, Ongecha-Owuor F, et al. Effects of valacyclovir on markers of disease progression in postpartum women co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus-2. PLoS One 2012, 7:e38622.

Schaefer R, Amparo da Costa Leite PH, Silva R, et al. Kidney function in tenofovir disoproxil fumarate-based oral pre-exposure prophylaxis users: a systematic review and meta-analysis of published literature and a multi-country meta-analysis of individual participant data. Lancet HIV 2022, 9:e242-e253. 35271825.

Sharma SC, Raison N, Khan S, et al. Male circumcision for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) acquisition: a meta-analysis. BJU Int 2018, 121:515-526.

Spinner CD, Lang GF, Boesecke C, et al. Summary of German-Austrian HIV PrEP guideline. HIV Med 2019, 20:368-376.

Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012, 367:423-34.

Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002. 29:275-83.

Traore YL, Chen Y, Ho EA. Current State of Microbicide Development. Clin Pharmacol Ther 2018, 104:1074-1081.

UNAIDS 2021. www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021_unaids_data

Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med 2012, 367:411-22.

Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, et al. Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel for the prevention of vaginal HIV transmission. N Engl J Med 2008, 359:463-72.

Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. Lancet Infect Dis 2008, 8:490-7.

van de Vijver DAMC, Richter AK, Boucher CAB, et al. Cost-effectiveness and budget effect of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in Germany from 2018 to 2058. Euro Surveill 2019, 24.

Vanpouille C, Lisco A, Derudas M, et al. A new class of dual-targeted antivirals: monophosphorylated acyclovir prodrug derivatives suppress both human immunodeficiency virus type 1 and herpes simplex virus type 2. J Infect Dis 2010, 201:635-43.

Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, et al. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweizerische Ärztezeitung 2008;89: 5

Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in tanzania. N Engl J Med 2008, 358:1560-71.

Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, et al. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. Lancet 2009, 374:229-37.

Williams BG, Abdool Karim SS, Karim QA, Gouws E. Epidemiological impact of tenofovir gel on the HIV epidemic in South Africa. J AIDS 2011, 58:207-10.

Wilson DP, Law MG, Grulich AE, et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. Lancet 2008, 372:314-20.

Yuan T, Fitzpatrick T, Ko NY, et al. Circumcision to prevent HIV and other sexually transmitted infections in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis of global data. Lancet Glob Health 2019, 7:e436-e447.

Zhang J, Li C, Xu J, et al. Discontinuation, suboptimal adherence, and reinitiation of oral HIV pre-exposure prophylaxis: a global systematic review and meta-analysis. Lancet HIV 2022, 9:e254-e268. 35364026.

34. Präventive HIV-1-Impfung: Aktueller Stand

THOMAS HARRER

Die HIV-1-Pandemie wird nur durch eine effektive Impfung unter Kontrolle gebracht werden können. Dieses Kapitel gibt eine Übersicht über den aktuellen Stand der Impfstoff-Entwicklung.

Induktion HIV-1-spezifischer Antikörper

Analog zu anderen wirkungsvollen Impfstoffen wurde zunächst versucht, Vakzine zu entwickeln, die neutralisierende Antikörper gegen das Hüllprotein von HIV-1 induzieren können. Diese Impfstoffe verwendeten gp120, gp160, Teile von gp160 oder Peptide aus gp160 unterschiedlicher HIV-1-Varianten. Es wurden Antikörper stimuliert, die zwar in vitro Laborviren, aber nur schlecht Viren aus PatientInnen neutralisieren konnten (Mascola 1996).
In zwei Phase III-Studien (VAX003,VAC004) konnten zwei unterschiedliche gp120 Moleküle (Pitisuttithum 2006, Flynn 2005) die Neuinfektionsraten trotz der Induktion von Antikörpern gegen gp120 nicht vermindern. Das Hüllmolekül gp160 kann durch Antikörper nur schlecht neutralisiert werden, da vor der Bindung von gp120 an den CD4-Rezeptor die für die biologische Funktion wichtigen Epitope versteckt in Einbuchtungen des gp120 Moleküls liegen. Diese werden zusätzlich durch variable Sequenzabschnitte und eine starke Glykosylierung maskiert (Kwong 2002). Dadurch können die Antikörper nur in geringem Ausmaß die gp160 Bindungsstelle für das CD4-Molekül blockieren. Erst nach Bindung eines gp160-Trimers an CD4 wird durch eine Konformationsänderung des V3-Loops die Bindungsdomäne für die Korezeptoren CCR5 bzw. CXCR4 freigelegt. Antikörper gegen den V3-Loop können neutralisieren, jedoch sind diese aktivierten Bindungsstellen nur kurzzeitig und räumlich abgeschirmt für Antikörper erkennbar, so dass hohe Antikörperkonzentrationen für eine Neutralisation notwendig sind (Labrijn 2003).
Infizierte Personen bilden zwar neutralisierende Antikörper, doch sind diese meist gegen variable Sequenzabschnitte von gp120 gerichtet, in denen die Viren schnell Mutationen entwickeln können. Daher neutralisieren die Antikörper der meisten Personen nur ihre eigenen HI-Viren, aber nur ungenügend HI-Viren von anderen. Nur ca. 10–30 % sind in der Lage kreuzreaktive neutralisierende Antikörper innerhalb von 2 bis 3 Jahren nach der Infektion zu entwickeln, die jedoch in der Mehrzahl gegen variable Sequenzen in gp120 gerichtet sind. Nur 1 bis 2 % der Infizierten generieren sehr breit neutralisierende Antikörper (bNAbs), die 70–90 % der HIV-1-Varianten neutralisieren können. Zielstrukturen dieser Antikörper sind konservierte CD4-Bindungsstellen in gp120, die Basis des V3-Loops mit Glykan-Strukturen, Glykopeptid-Epitope im V1- und V2-Loop, bzw. eine für die Fusion wichtige Domäne in gp41.
Unklar ist bisher, warum nur wenige Menschen in der Lage sind, diese breit neutralisierenden Antikörper herzustellen. Einige sehr effektive Antikörper zeigen ungewöhnliche Eigenschaften wie lange CDR3-Regionen, eine starke Affinitätsreifung mit vielen somatischen Mutationen oder eine Kreuzreaktivität zu humanen Antigenen. Die Breite der Erkennung hängt vom Kontakt mit Virusvarianten ab und es wird eine lange Virus-Exposition für eine intensive Affinitätsreifung benötigt, was es schwierig macht, solche Antikörper durch eine Vakzine zu induzieren.
Inzwischen konnten erste Versuche mit aus Infizierten gewonnenen, breit neutralisierenden Antikörpern einen starken antiviralen Effekt in HIV-1-infizierten PatientInnen nachweisen (Lynch 2015, Caskey 2015+2017). Dabei führte der Antikörper 3BNC117 nicht nur zu einer deutlichen Senkung der Plasmavirämie, sondern auch

zu einer breiteren humoralen Immunantwort gegen HIV-1 (Schoofs 2017). Da bei Monotherapien mit bNAbs Resistenzmutationen auftraten (Scheid 2016, Bar 2016), werden jetzt Kombinationen untersucht (Mendoza 2018). Durch Modifikation der aus Infizierten isolierten Antikörper konnte die Potenz deutlich gesteigert werden (Rudicell 2014). Ein neu entwickelter trispezifischer Antikörper, der Bindungsstellen der drei neutralisierenden Antikörper vRC01, PGDM1400 und 10E8v4 aufweist, wird aktuell in klinischen Studien getestet, nachdem er im SHIV-Affenmodell eine sehr potente Wirkung gezeigt hatte (Xu 2017).
In zwei großen Studien (HVTN 704/HPTN 085, MSM/Transgender in Amerika und Europa; HVTN 703/HPTN 081, Frauen in Afrika) wurde geprüft, ob Infusionen des bnAb VRC01, alle 8 Wochen gegeben, im Verlauf von 22 Monaten die HIV-1-Infektionsrate im Vergleich zu Placebo senken können. Dabei zeigte VRC01 insgesamt keine signifikante protektive Wirkung. Nur bei Viren mit einer hohen Empfindlichkeit auf VRC01 (IC80 <1µg/ml) konnte ein Schutz erzielt werden. Dies weist darauf hin, dass für eine effektive Protektion durch eine passive Antikörpergabe hohe Konzentrationen von noch potenteren Antikörpern und Kombinationen von Antikörpern zur Vermeidung von Resistenzen benötigt werden (Corey 2021).
Daten aus Tiermodellen und klinischen Studien lassen vermuten, dass auch nicht-neutralisierende Antikörper über Fc-Rezeptor vermittelte Immunantworten wie ADCC (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität) eine Rolle für die Kontrolle von HIV-1 haben können (Horwitz 2017, Rerks-Ngarm 2009). Auch wenn der protektive Effekt von nicht-neutralisierenden Antikörpern vergleichsweise schwach zu sein scheint, wird versucht, die Induktion solcher Antikörper in Vakzinierungsstrategien zu integrieren (Costa 2016).
Ein weiterer Ansatz ist die passive genetische Immunisierung durch den Transfer von Genen von neutralisierenden Antikörpern. In Rhesusaffen konnte durch den Transfer von Antikörpergenen in Muskelzellen mit Hilfe eines AAV-Vektors (Adeno-assoziiertes Virus) die Produktion von SIV-ENV-neutralisierenden Antikörper-Konstrukten induziert werden, welche die Affen gegen eine SIV Infektion schützten (Johnson 2009). Auch im humanisierten Mausmodel konnte durch den Transfer von Genen für neutralisierende Antikörper mit Hilfe eines AAV-Vektors (scAAV) ein Schutz vor einer HIV-1-Infektion erreicht werden (Balazs 2012).

Induktion HIV-1-spezifischer T-Zellen

Die Schwierigkeiten bei der Induktion neutralisierender Antikörper haben das Interesse auf Impfstoffe gerichtet, die HIV-1-spezifische T-Zellen stimulieren. Zytotoxische T-Zellen (CTL) spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der HIV-1-Infektion (Koup 1994, Harrer 1996a). CTL können jedoch nur bereits infizierte Zellen erkennen, so dass sie im Gegensatz zu neutralisierenden Antikörpern keine sterilisierende Immunität bewirken. Da in HIV-1-exponierten, nicht infizierten Menschen HIV-1-spezifische CTL nachweisbar waren (Herr 1998, Rowland-Jones 1998), besteht die Hoffnung, dass T-Zell-basierte HIV-1-Vakzine über eine Induktion von CTL eine Infektion abwehren können. Sollte eine T-Zell-basierte Vakzine die Infektion nicht verhindern, bestünde aufgrund von Studien im Affen-SIV-Modell die Möglichkeit, dass die HIV-1-Virämie reduziert und der Verlauf der Infektion günstig beeinflusst wird (Letvin 2006). HIV-1 kann sich durch Mutationen der Erkennung durch CTL entziehen. Eigene Beobachtungen in Langzeitüberlebenden zeigten die Bedeutung der Qualität der CTL-Antwort mit Erkennung von konservierten CTL-Epitopen (Harrer 1996b). Für die Effektivität einer Vakzine ist es daher entscheidend, dass für die jeweiligen HLA-Allele genügend hoch konservierte CTL-Epitope im Impfstoff enthalten sind.

Zur Induktion von CTL werden Vakzinierungstechniken benötigt, die in der Lage sind, HLA-Klasse-I-Moleküle auf der Oberfläche von dendritischen Zellen mit viralen Peptiden zu beladen. Attenuierte Lebendvakzine sind aus Sicherheitsgründen nicht akzeptabel. DNA-Vakzine sind alleine nicht sehr immunogen, können aber in einer Prime-Boost-Strategie die Immunogenität von nachfolgenden Vakzinierungen mit viralen Vektoren deutlich steigern. Lipopeptide und die Kombination von Peptiden mit Zytokinen wie GM-CSF ermöglichen die Induktion von CTL, können jedoch nur relativ wenige Epitope präsentieren.

Rekombinante virale Vektoren

Diese Vektoren können CTL ohne relevante Risiken induzieren. Derzeit werden Adenovirus-Vektoren, Canary-Pox-Viren (Kanarienpockenviren), MVA (Harrer 2005), NYVAC (Gomez 2007), Adeno-assoziiertes Virus (AAV) und Sendai Virus-Vektoren (Nyombayire 2017) getestet.

Großes Aufsehen erregte Ende 2007 der Abbruch der STEP-Studie (HVTN 502, Buchbinder 2008), und der Phambili-Studie (HVTN 503, Gray 2011). In beiden Studien wurde ein Gemisch von drei rekombinanten, nicht-replikativen Adenoviren Typ 5 der Firma Merck (MRKAd5 V520) verwendet, welche die HIV-1 Proteine Gag, Pol und Nef exprimieren. Der Impfstoff war zwar immunogen (McElrath 2008), jedoch wurde die Studie abgebrochen, da sich kein Hinweis für eine Wirksamkeit fand. Es zeigte sich in der STEP-Studie bei Personen mit deutlichen präexistierenden Antikörpern gegen den Adenovirus 5-Vektor sogar ein Trend für eine höhere Infektionsrate im Verumarm. Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass bei einer starken Immunantwort gegen Adenovirus 5 diese Vakzine eine HIV-1-Infektion begünstigen könnte, wurde auch die Phambili-Studie abgebrochen, die bis dahin auch keine Wirkung der MRKAd5-Vakzine zeigen konnte (Gray 2011).

Durch eine Kombination eines Primings mit DNA-Impfstoffen und anschließenden Booster-Impfungen mit rekombinanten Adenoviren kann die Impfantwort verstärkt werden (Jaoko 2010). In der HVTN-505-Studie (Hammer 2013) wurden beschnittene Männer, die keine neutralisierenden Antikörper gegen Adenovirus 5 aufwiesen, zunächst mit einer DNA-Vakzine (6 Plasmide: HIV-1 Clade B Gag, Pol, Nef, sowie ENVs der Clades A, B und C) dreimal (Woche 0, 4, 8) geimpft. Anschließend erfolgte in Woche 24 eine Impfung mit vier rekombinanten Adenovirus 5-Vektoren (Gag-Pol-Fusionsprotein, sowie drei ENVs der Clades A, B und C). Trotz Induktion von HIV-1-spezifischen T-Zellen und Antikörpern hatte die Impfung keinen Einfluss auf die Infektionsrate und auch nicht auf die Höhe der Virämie bei den infizierten Probanden. Der Impfstoff induzierte keine neutralisierenden Antikörper und nur in geringem Ausmaß Antikörper gegen den V1/V2-Loop, die in der RV144-Studie mit Protektion assoziiert waren. Eine nachfolgende Analyse der Daten zeigte jedoch, dass die Induktion einer starken, polyfunktionellen CD8-T-Zellantwort gegen Envelope das Infektionsrisiko verminderte (Janes 2017).

Da in der STEP-Studie das erhöhte Infektionsrisiko mit dem Antikörpertiter gegen den AD5-Vektor korrelierte, wurden neue Vektoren entwickelt, die sich von weniger verbreiteten Adenovirus-Serotypen ableiten. Zusätzlich wurden zur Erfassung von Virusvarianten Mosaik-Impfstoffe entwickelt, die für die Expression von Epitopen unterschiedlicher HIV-1-Subtypen optimiert wurden. Ein HIV-Mosaik-Impfstoff in einem AD26-Vektor zeigte in Affenversuchen und in einer Phase-1/2-Studie in Probanden eine gute Immunogenität und Verträglichkeit (Barouch 2018). In der 2018 begonnenen Phase-2b-Studie (HPX2008/HVTN 705/Imbokodo-Studie) in afrikanischen Frauen wurde der tetravalente Ad26.Mos4.HIV-Impfstoff, der vier unterschiedliche Mosaik-Konstrukte (Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol, Ad26.Mos1.Env,

Ad26.Mos2S.Env) enthielt, mit einem Clade C gp140-Envelope-Trimer in einem heterologen „double prime, double boost“ Impfschema kombiniert, jedoch bewirkte auch diese Vakzinierung keinen signifikanten Schutz.
Seit 2019 läuft zudem eine Phase 3-Studie (HPX3002/HVTN 706/Mosaico) bei Männern und Transgender-Personen in Amerika und Europa, bei der die Impfung mit dem tetravalenten Ad26.Mos4.HIV-Impfstoff mit der Gabe von zwei Envelope-Trimeren (Clade C gp140 und Mosaic gp140 HIV) kombiniert wird.
Die RV144-Studie (Rerks-Ngarm 2009) in Thailand war die erste HIV-Impfstudie, die mit ca. 31 % eine signifikante Reduktion neuer HIV-1 Infektionen erzielen konnte. In dieser Studie erhielten thailändische Frauen und Männer vier Impfungen mit einem Canarypox-Vektor der Firma Sanofi-Pasteur (ALVAC-HIV vCP1521), der die Proteine Gag und Protease vom HIV-1-Subtyp B und das Hüllprotein vom HIV-1-Subtyp E exprimiert, sowie zwei Boosterimpfungen mit den AIDSVAX B/E gp120 Glykoproteinen. Unter den 8198 Personen im Placeboarm traten innerhalb der dreijährigen Beobachtungsphase 74 neue HIV-1-Infektionen auf, wohingegen nur 51 neue HIV-1-Infektionen bei den 8197 Geimpften beobachtet wurden. Die Effektivität der Vakzinierung korrelierte dabei zum Infektionsrisiko und betrug nach 42 Monaten 42,4 % bei niedrigem Risiko und nur 3,7 % bei hohem Risiko.
Die Impfungen blieben ohne Effekt auf die Virämie bei den in der Studie infizierten Personen. Die Impfung konnte nur eine schwache T-Zellantwort induzieren, dagegen entwickelten fast alle Geimpfte hohe Titer Envelope-spezifischer Antikörper, die jedoch nur eine schwache bis mäßige Fähigkeit zur Neutralisation verschiedener HIV-1 Varianten hatten. Ihr Nachweis korrelierte zudem nicht mit einer geringeren Infektionsrate. Interessanterweise war die Induktion von hohen IgG-Titern gegen den V1/V2-Loop mit Protektion assoziiert, während hohe IgA-Antikörper-Titer gegen gp120 mit einer erhöhten Infektionsrate einhergingen (Haynes 2012).
Angesichts dieser positiven Ergebnisse wurde dieser Impfansatz mit dem ALVAC-HIV-Vektor (vCP2438 wie in RV144, jedoch Austausch des CRF01_AE gp120-Gens gegen ein gp120-Gen des Subtyps C) in der HVTN 702–Phase-III-Studie (Uhambo-Studie) in Südafrika überprüft. Die Booster-Impfungen erfolgten dabei statt mit Subtyp B/E–gp120 mit zwei monomeren Subtyp C-gp120-Molekülen (TV1.C und 1086.C) und mit einem anderen Adjuvans (MF59). Anders als bei RV144 zeigte sich weder ein Effekt auf die Infektionsrate noch auf die Höhe der Viruslast bei Infektion (Gray 2021). Als Ursache für diese Diskrepanz zu RV144 wird ein vergleichsweise höheres Infektionsrisiko in der Uhambo-Studie vermutet. Die Ergebnisse wurden nicht durch die angebotenen Prä- und Postexpositionsprophylaxen beeinflusst, die nur von 3 % der TeilnehmerInnen verwendet wurden.

Kombinationen von Vakzinen mit PREP

Die Erfolge der medikamentösen Präexpositionsprophylaxe (PrEP) haben Konsequenzen für das Design von Vakzine-Studien. Daher werden in der laufenden dreiarmigen PREPVacc-Studie mit 1.668 TeilnehmerInnen in Afrika nicht nur zwei experimentelle Impfstrategien (DNA-HIV-PT123 + AIDSVAX B/E gp120 zu Woche 0, 4, 24, 48) und DNA-HIV-PT123 + CN54gp140 Trimer (Woche 0, 4) + MVA/CN54gp140 (Woche 24, 48) gegen Placebo getestet. Zusätzlich erhalten alle TeilnehmerInnen über 26 Wochen randomisiert eine PrEP mit TDF/FTC oder TAF/FTC (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04066881).

Neue Ansätze zur Vakzinierung

Trotz intensiver Anstrengungen in den letzten Jahrzehnten konnte bisher keine effektive HIV-1-Vakzine entwickelt werden. Wesentliche Gründe dafür sind die biologischen Eigenschaften von HIV-1, die auch dazu führen, dass fast alle infizierten Menschen ohne Therapie letztendlich an der Infektion versterben. Nur wenige Menschen sind in der Lage, die für einen Impfschutz notwendigen sehr breit neutralisierenden Antikörper zu generieren und mit den herkömmlichen Vakzinierungstechniken wurde eine Induktion dieser breit neutralisierenden Antikörpern nicht erreicht. Zusätzlich kann HIV-1 die Wirkung von zytotoxischen T-Zellen (CTL) erheblich einschränken, indem das virale Protein Nef die HLA-A- und HLA-B-Moleküle von der Oberfläche von infizierten Zellen herabreguliert und damit die Erkennung und Zerstörung der infizierten Zellen hemmt. Zusätzlich können bestimmte Varianten des viralen Proteins Vpu durch Herabregulierung der HLA-C-Moleküle auch die HLA-C-restringierten CTL blockieren. Dies hat zur Folge, dass HIV-Impfstoffe zwar HIV-1-spezifische CTL induzieren können, diese aber in der Regel nur eingeschränkt wirksam sind und somit die Infektion nicht verhindern können.

Aus den Fehlschläge der großen Impfstudien konnten zumindest wichtige Erkenntnis gewonnen werden, die zur Entwicklung von neuen Vakzinierungsstrategien beitragen: Großes Aufsehen erregte 2013 eine Studie in Rhesusaffen, die mit einem Rhesusaffen-CMV-Vektor (RhCMV68–1/SIV) immunisiert wurden (Hansen 2013a). Die Impfung mit diesem SIV-Proteine exprimierenden Vektor konnte zwar die SIV-Infektion nicht verhindern, jedoch konnte ca. die Hälfte der Tiere die SIV-Infektion eliminieren. Die Ursache für diesen Erfolg war die Induktion von ungewöhnlichen, „nicht-kanonischen" CD8-Killerzellen (Hansen 2013b). Diese erkannten ihre Peptide nicht wie für CD8-T-Zellen üblich auf HLA-Klasse-I-Molekülen, sondern auf HLA-Klasse-II-Molekülen bzw. HLA-E-Molekülen (Hansen 2016), welche von dem viralen Nef-Molekül nicht herabreguliert werden. Mittlerweile wurden HLA-II-restringierte HIV-1-spezifische CD8-CTL auch in einer kleinen Subgruppe von HIV-1-infizierten Menschen beschrieben (Ranasinghe 2016), wobei die Rolle solcher Zellen für eine effektive Kontrolle von HIV-1 im Menschen noch nicht definiert ist. Die Induktion der nicht-kanonischen CD8+ Killerzellen ist nicht eine generelle Eigenschaften von Rhesusaffen-CMV, sondern ist abhängig von bestimmten Eigenschaften des verwendeten RhCMV68-Vektors, der aufgrund der Inaktivierung von acht Genen einen eingeschränkten Zelltropismus für Fibroblasten besitzt. Die Wiederherstellung dieser inaktiven Gene in dem Rhesusaffen-CMV-Vektor führte zum Verlust der Induktion von HLA-E-restringierten CTL und zum Verlust der protektiven Wirkung gegen SIV. Da der RhCMV68–1/SIV Vektor den Menschen nicht infiziert, wurden humane chimäre CMV-Vektoren entwickelt, die in einer klinischen Studie in Menschen jedoch nur klassische CTL und keine nicht-kanonischen CTL generieren konnten (Murray 2017). Mittlerweile führten weitere Untersuchungen zu einem besseren Verständnis der Mechanismen der Induktion von HLA-E-restringierten CTL (Verweij 2021), so dass die Hoffnung besteht, dass Verfahren entwickelt werden können, mit denen HLA-E-restringierte HIV-spezifische T-Zellen induziert werden können.

Der native gp160 Trimer enthält im Gegensatz zu den gp120/gp160 Monomeren konformationelle Epitope, an die neutralisierende Antikörper binden können. Daher wurden modifizierte Envelope-Trimere (gp140 SOSIPs) entwickelt, die eine bessere Präsentation der für die Neutralisation wichtigen Antikörperepitope ermöglichen. In dem 2019 begonnenen IAVIW001-Trial wird aktuell geprüft, ob ein Envelope-Trimer-Impfstoff (BG505 SOSIP.664 gp140 in Kombination mit dem Adjuvans $AS01_B$) neutralisierende Antikörper induzieren kann.

Die Gene, die breit neutralisierende Antikörper in B-Zellen kodieren, weichen aufgrund von somatischen Mutationen deutlich von den ursprünglichen Genen in der Keimbahn ab. Die ursprünglichen Keimbahngene dieser Antikörper sind bei den meisten Menschen vorhanden, jedoch binden die von den Keimbahngenen kodierten Antikörper nicht ausreichend an das Envelope von HIV-1. Um breit neutralisierende Antikörper zu induzieren, müssen B-Zellen, die Keimbahn-kodierte Antikörper exprimieren, durch spezifische Impfstoffe stimuliert werden. Durch sequentielle Impfungen mit weiteren modifizierten Impfstoffen wird dann versucht, eine Affinitätsreifung der B-Zellen mit somatischen Mutationen zu induzieren, um die natürliche Entwicklung der breit neutralisierenden Antikörper zu simulieren. Dazu wurden Impfstoffe (z.B. eOD-GT8 engineered Outer Domain Germline-Targeting Version 8) entwickelt, welche in Mäusen die Keimbahn-kodierten B-Zellrezeptoren stimulieren und expandieren konnten (Lee 2022). Laut einer Pressemitteilung von IAVI entwickelten in der IAVI G001 – Studie 97 % von 48 Probanden nach zwei Impfungen mit dem eOD-GT8 60mer B-Zellen, die IgG der VRC01-Klasse bilden. In weiteren Studien wird nun versucht, durch sequentielle Stimulation dieser B-Zellen mit modifizierten Vakzinen breit neutralisierende Antikörper zu induzieren.

Vakzinierung mit mRNA

Die Entwicklung der mRNA-Technologie bedeutet einen großen Fortschritt für die Entwicklung von HIV-1-Vakzinen. Die Herstellung und Modifizierung von komplexen großen Molekülen wie gp140 SOSIPs oder eOD-GT8 ist sehr zeitaufwändig, wohingegen Modifikationen von Proteinen durch Änderungen der kodierenden mRNA – Sequenz sehr schnell bewirkt werden können. Damit werden Entwicklungszeiten erheblich verkürzt. Zudem können große Mengen mRNA einfacher und schneller als komplexe Proteine hergestellt werden, so dass auch notwendige Adaptierungen der Vakzine an neue Virusvarianten schnell und einfach durchgeführt werden können. Da mRNA-Vakzine die Produktion von viralen Proteinen in der Zelle bewirken, können sie im Gegensatz zu Proteinimpfstoffen sehr potent CTL induzieren. Da die mRNA Toll-like-Rezeptoren, die virale Nukleinsäuren erkennen, aktivieren kann, werden im Gegensatz zu Proteinimpfstoffen keine weiteren Adjuvantien benötigt. Nachteilig ist die hohe Empfindlichkeit der mRNA, die eine Lagerung bei tiefen Temperaturen in Gefrierschränken benötigt, was den Einsatz in Ländern ohne ausreichende Infrastruktur erschwert.
Der große Erfolg der SARS-CoV-2-spezifischen mRNA-Impfstoffe hat den Einsatz von mRNA-Vakzinen bei der HIV-1-Impfstoffentwicklung beflügelt. So wird derzeit in mehreren Phase-1-Studien die Immunogenität von mRNA-Vakzinen, die unterschiedliche HIV-1-Envelope Trimere kodieren, getestet. Zusätzlich wird in von IAVI durchgeführten Studien geprüft, ob durch die sequentielle Immunisierung mit mRNA-kodierten Impfstoffen eine Stimulation und Affinitätsreifung von B-Zellen mit Keimbahn-Rezeptoren für neutralisierende Antikörper erreicht werden kann.

Ausblick

Aufgrund der raffinierten immunevasiven Eigenschaften von HIV konnten mit den bei anderen Infektionen wirksamen Vakzinierungsmethoden keine effektiven präventiven HIV-Vakzine entwickelt werden, weshalb neue Strategien zur Umgehung der Immunevasion von HIV-1 benötigt werden. Intensive Grundlagenforschung ermöglichte nun die Entwicklung von neuen Technologien wie die Vakzinierung mit mRNA, die Herstellung von Envelope – Trimeren, die sequentielle Impfung zur gezielten Affinitätsreifung von B-Zellen und die Induktion von nicht-kanonischen CTL.

Auch wenn es derzeit noch unklar ist, ob und wann neue Impfansätze letztendlich zu einer universell einsetzbaren, effektiven präventiven HIV-1-Vakzine führen werden, besteht die begründete Hoffnung mit innovativer Forschung in den nächsten Jahren substanzielle Fortschritte zu erzielen.

Literatur

Balazs AB, Chen J, Hong CM, et al. Antibody-based protection against HIV infection by vectored immunoprophylaxis. Nature 2012; 481:81–84.

Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, et al. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption. N Engl J Med 2016; 375:2037-50.

Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). Lancet 2018; 392:232-243.

E SP, Mehrotra DV, Duerr A, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. Lancet 2008; 372: 1881-1893.

Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. Nature 2015; 522:487-91.

Caskey M, Schoofs T, Gruell H, et al. Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. Nat Med 2017; 23:185-191.

Corey L, Gilbert PB, Juraska M, et al. HVTN 704/HPTN 085 and HVTN 703/HPTN 081 Study Teams. Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. N Engl J Med. 2021 384:1003-1014.

Costa MR, Pollara J, Edwards RW, et al. Fc Receptor-Mediated Activities of Env-Specific Human Monoclonal Antibodies Generated from Volunteers Receiving the DNA Prime-Protein Boost HIV Vaccine DP6-001. J Virol 2016, 90:10362-10378.

Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. J Infect Dis 2005; 191:654-65.

Gomez CE, Najera JL, Jimenez EP, et al. Head-to-head comparison on the immunogenicity of two HIV/AIDS vaccine candidates based on the attenuated poxvirus strains MVA and NYVAC co-expressing in a single locus the HIV-1BX08 gp120 and HIV-1(IIIB) Gag-Pol-Nef proteins of clade B. Vaccine 2007; 25:2863-85.

Gray GE, Allen M, Moodie Z, et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. Lancet Infect Dis 2011; 11:507-15.

Gray GE, Bekker LG, Laher F, et al. HVTN 702 Study Team. Vaccine Efficacy of ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120-MF59 in Adults. N Engl J Med. 2021; 384:1089-1100.

Gray GE, Mngadi K, Lavreys L, et al. Phase IIB Efficacy trial of mosaic HIV-1 vaccine regimen in African women: Imbokodo. Conference on retroviruses and opportunistic infections, February 12-16 2022. Oral Abstract 121.

Hammer SM, Sobieszczyk, ME, Janes H, et al. Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine. NEJM 2013; 369 :2083-2092.

Hansen SG, Platak M Jr, Ventura AB, et al. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. Nature 2013a; 502:100-104.

Hansen SG, Sacha JB, Hughes CM, et al. Cytomegalovirus vectors violate CD8+ T cell epitope recognition paradigms. Science 2013b; 340:1237874.

Hansen SG, Wu HL, Burwitz BJ, et al. Broadly targeted CD8 T cell responses restricted by major histocompatibility complex E. Science 2016; 351:714-20.

Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Strong cytotoxic T cell and weak neutralizing antibody responses in a subset of persons with stable nonprogressing HIV type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses 1996a; 12:585-92.

Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long-term nonprogressing HIV-1 infection. Breadth and specificity of the response and relation to in vivo viral quasispecies in a person with prolonged infection and low viral load. J Immunol 1996b; 156:2616-23.

Harrer E, Bauerle M, Ferstl B, et al. Therapeutic vaccination of HIV-1-infected patients on HAART with a recombinant HIV-1 nef-expressing MVA: safety, immunogenicity and influence on viral load during treatment interruption. Antivir Ther 2005; 10:285-300

Haynes, BF, Gilbert PB, McElrath MJ. Immune-Correlates Analysis of an HIV-1 Vaccine Efficacy Trial. N Engl J Med 2012;366:1275-86.

Herr W, Protzer U, Lohse AW, et al. Quantification of CD8+ T lymphocytes responsive to human immunodeficiency virus (HIV) peptide antigens in HIV-infected patients and seronegative persons at high risk for recent HIV exposure. JID 1998; 178:260-265.

Horwitz JA, Bar-On Y, Lu CL, et al. Non-neutralizing Antibodies Alter the Course of HIV-1 Infection In Vivo. Cell 2017;170(4):637-648.

Janes HE, Cohen KW, Frahm N, et al. Higher T-Cell Responses Induced by DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine Are Associated With Lower HIV-1 Infection Risk in an Efficacy Trial. J Infect Dis 2017, 215:1376-1385.

Jaoko W, Karita E, Kayitenkore K, et al. Safety and immunogenicity study of Multiclade HIV-1 adenoviral vector vaccine alone or as boost following a multiclade HIV-1 DNA vaccine in Africa. PLoS One. 2010; 5(9):e12873.

Johnson PR, Schnepp BC, Zhang J, et al. Vector-mediated gene transfer engenders long-lived neutralizing activity and protection against SIV infection in monkeys. Nat Med 2009, 15: 901-906.

Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. J Virol 1994; 68:4650-4655.

Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, et al. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. Nature 2002; 420:678-82.

Labrijn AF, Poignard P, Raja A, et al. Access of antibody molecules to the conserved coreceptor binding site on glycoprotein gp120 is sterically restricted on primary human immunodeficiency virus type 1. J Virol 2003; 77:10557-65.

Lee JH, Nakao C, Appel M et al. Highly mutated antibodies capable of neutralizing N276 glycan-deficient HIV after a single immunization with an Env trimer. Cell Rep 2022; 38(10):110485.

Letvin NL, Mascola JR, Sun Y, et al. Preserved CD4+ central memory T cells and survival in vaccinated SIV-challenged monkeys. Science 2006; 312:1530-3.

Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al. VRC 601 Study Team. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. Sci Transl Med 2015; 7:319ra206.

Mascola JR, Snyder SW, Weislow OS, et al. Immunization with envelope subunit vaccine products elicits neutralizing antibodies against laboratory-adapted but not primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1996; 173:340-8.

McElrath MJ, de Rosa SC, Moodie Z, et al. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study. Lancet 2008; 372: 1894-1905.

Mendoza P, Gruell H, Nogueira l, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. Nature 2018; 561:479-484

Murray SE, Nesterenko PA, Vanarsdall AL, et al. Fibroblast-adapted human CMV vaccines elicit predominantly conventional CD8 T cell responses in humans. J Exp Med 2017; 214:1889–1899.

Nyombayire J, Anzala O2, Gazzard B, et al. First-in-Human Evaluation of the Safety and Immunogenicity of an Intranasally Administered Replication-Competent Sendai Virus-Vectored HIV Type 1 Gag Vaccine: Induction of Potent T-Cell or Antibody Responses in Prime-Boost Regimens. J Infect Dis 2017, 215:95-104.

Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. J Infect Dis 2006; 194:1661-71.

Ranasinghe S, Lamothe PA, Soghoian DZ, et al. Antiviral CD8+ T Cells Restricted by Human Leukocyte Antigen Class II Exist during Natural HIV Infection and Exhibit Clonal Expansion. Immunity 2016, 45:917-930.

Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. NEJM 2009, 361:2209-20.

Rowland-Jones SL, Dong T, Fowke KR, et al. Cytotoxic T cell responses to multiple conserved HIV epitopes in HIV-resistant prostitutes in Nairobi. J Clin Invest 1998, 102:1758-65.

Rudicell, R. S. et al. Enhanced potency of a broadly neutralizing HIV-1 antibody in vitro improves protection against lentiviral infection in vivo. J. Virol 2014; 88: 12669–12682.

Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, et al. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. Nature 2016; 535:556-60.

Schoofs T, Klein F, Braunschweig M, et al. HIV-1 therapy with monoclonal antibody 3BNC117 elicits host immune responses against HIV-1. Science 2017, 352: 997-1001.

Verweij MC, Hansen SG, Iyer R, et al. Modulation of MHC-E transport by viral decoy ligands is required for RhCMV/SIV vaccine efficacy. Science. 2021;372(6541):eabe9233.

Xu L, Pegu A, Rao E, et al. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. Science 2017; 358:85-90.

35. Postexpositionsprophylaxe (PEP)

SEBASTIAN NOE

Bedeutung

Die HIV-Postexpositionsprophylaxe (HIV-PEP, im Folgenden vereinfacht PEP) ist eine Maßnahme, um das Risiko einer HIV-Infektion zu reduzieren. Wie die Bezeichnung vermuten lässt, findet sie Anwendung, wenn es zu einem „Ereignis" gekommen ist, welches ein potenzielles Infektionsrisiko für einen Menschen mit sich bringt. Sie unterscheidet sich darin maßgeblich von der Präexpositionsprophylaxe (PrEP), die bereits eingenommen wird, bevor es zu einem solchen Ereignis kommt. PEP und PrEP unterscheiden sich (daher) auch in den einzunehmenden Medikamenten: die PEP entspricht einer vollständigen antiretroviralen Therapie, wie sie auch zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendet wird.

Prinzipiell ist eine Übertragung von HIV nur möglich, wenn ***beide*** der folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

Virus-haltiges Material (z.B. Blut, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret) muss in den Körper eines Menschen eindringen (rein oberflächliche Kontakte, z.B. Kontakt mit Blut auf intakter Haut, sind dabei nicht ausreichend)

UND

dabei eine ausreichende Menge replikationsfähiger Viren aufweisen (weshalb z.B. Menschen mit einer Viruslast <200 Kopien/ml HIV (sexuell) nicht übertragen können (Rodger 2019).

Neben der Art des Sekretes und der Menge enthaltener Viren spielen u.a. auch die Kontaktdauer und die potenzielle Eintrittspforte eine Rolle. Eine relevante Exposition gegenüber HIV kann im Wesentlichen bei den folgenden Ereignissen angenommen werden (DAIG 2018):

- Verletzung an HIV-kontaminierten Instrumenten bzw. Injektionsbestecken
- Benetzung offener Wunden und Schleimhäute mit HIV-kontaminierter Flüssigkeit
- Kondomloser Geschlechtsverkehr mit einer HIV-infizierten Person
- Gebrauch von HIV-kontaminiertem Injektionsbesteck und
- Transfusion von HIV-kontaminiertem Blut oder von Blutprodukten.

Neben beruflichen Ereignissen sind es in der Praxis vor allem sexuelle Kontakte, die zur ärztlichen Konsultation und der Frage nach Notwendigkeit einer PEP führen. Eine (grobe) Einordnung der Infektionswahrscheinlichkeit bei verschiedensten sexuellen Kontakten gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Infektionswahrscheinlichkeit bei ungeschützten Sexualkontakten (Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur PEP 2018)

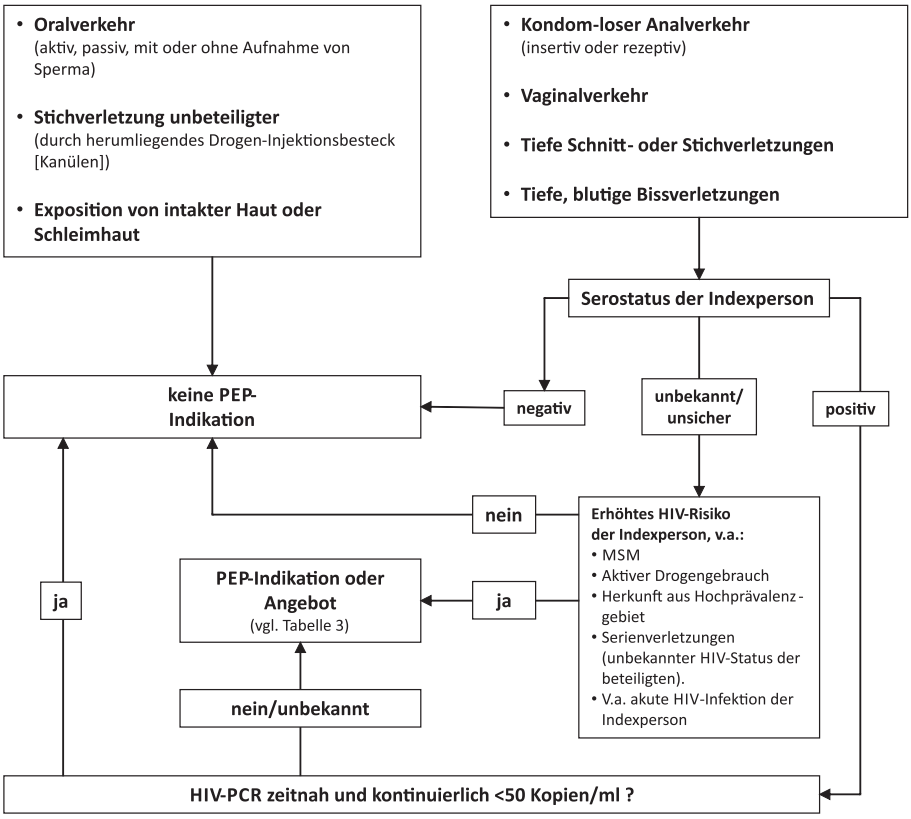
Art des (ungeschützten) Kontaktes	Infektionswahrscheinlichkeit je Kontakt
Rezeptiver Analverkehr mit **bekannt** HIV-positivem Partner	0,24–2,76 %
mit Ejakulation	0,48–2,85 %
ohne Ejakulation	0,15–1,53 %
Rezeptiver Analverkehr mit Partner von **unbekanntem** HIV-Serostatus	0,06–0,49 %
Insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,02–0,19 %
Rezeptiver Vaginalverkehr	0,05–0,15 %
Insertiver Vaginalverkehr	0,03–5,6 %
Oraler Sex	Einzelfälle beschrieben

Wirksamkeit und Grenzen einer PEP

Bis zur Etablierung einer systemischen Erkrankung nach Gewebsinfiltration von HI-Viren vergehen meist mindestens 24 bis 36 Stunden; dies ist die Rationale für den Einsatz antiretroviraler Medikamente. Das Verständnis als „Frühtherapie" hat auch rechtliche Relevanz. Mangels placebokontrollierter, randomisierter Studien – die aus ethischer Sicht nicht mehr zu vertreten wären – besteht für keine der antiretroviralen Kombinationstherapien eine Zulassung als Chemoprophylaxe. Die Einschätzung, dass es sich bei der PEP um keine reine Prophylaxe, sondern eine frühe Therapie handelt, teilt auch der Gemeinsame Bundesausschuss, was eine zusätzliche Sicherheit für verordnende MedizinerInnen bietet.
Die PEP bietet keinen hundertprozentigen Schutz gegenüber einer HIV-Infektion, und Transmissionen trotz PEP wurden berichtet. Mögliche Gründe könnten z.B. übertragene Resistenzen, mangelnde Adhärenz, Missverständnisse bezüglich der Einnahme oder auch ein zu später Beginn der PEP sein.
Generell wird empfohlen, dass die Indikation von einem Arzt oder Ärztin mit Erfahrung auf dem Gebiet HIV gestellt werden sollte. Allerdings kommt es häufig gerade dann zu (mutmaßlichen) Expositionen gegenüber HIV, wenn keine SpezialistInnen konsultiert werden können (z.B. abends/nachts oder an Wochenenden). Hier gilt es, die PEP im Zweifelsfall einzuleiten. Sie kann dann später immer noch, nach einer spezialisierten ärztlichen Vorstellung, vorzeitig wieder beendet werden.
Zentrale Fragen zur Indikation sind der Serostatus der „Indexperson" und der genaue Hergang des Ereignisses. Mit diesen Informationen kann meist das Infektionsrisiko abgeschätzt werden. Der oft nicht bekannte Serostatus der Indexperson kann ggf. auch noch geklärt werden. Dies gelingt allerdings nur, wenn die Indexperson bekannt ist, kontaktiert werden kann und ihr Einverständnis für einen HIV-Test gibt. Eine Übersicht zur Indikation nach verschiedenen Ereignissen bietet Tabelle 2.

Sofortmaßnahmen und Einleitung der PEP

Nach Stich- oder Schnittverletzungen mit kontaminierten Nadeln oder Instrumenten sollte zunächst der Blutfluss und somit die natürliche Spülung der Wunde zugelassen werden; „Abbinden" ist obsolet. Anschließend sollte mit einem Antiseptikum oder auch Wasser und Seife gespült werden. Bei Kontakt mit geschädigter oder entzündlicher Haut reichen Wasser und Seife und ggf. großzügige Applikation eines Hautantiseptikums. Kontaminierte Augen sind sofort mit reichlich Wasser zu spülen, das gilt auch für die Mundhöhle, die am besten mehrmals über jeweils 15 Sekunden gespült werden sollte. Nach Exposition bei eindringendem Anal- oder Genitalverkehr sollten insbesondere Eichel und Vorhaut mit Seife unter fließendem Wasser vorsichtig gewaschen werden. Spülungen von Scheide oder Darm werden aufgrund des möglichen Verletzungsrisikos nicht empfohlen.
Obwohl sich dieser Abschnitt mit der Prävention einer HIV-Infektion beschäftigt, soll nicht unerwähnt bleiben, dass auch eine Übertragung anderer infektiöser Erkrankungen möglich ist. Vor allem bezüglich der Prävention einer HBV-Infektion ist zu prpfen, ob ein Immunschutz besteht oder eine zeitnahe aktive und passive Immunisierung vorgenommen werden muss. Die serologischen Untersuchungen bezüglich HIV sollten daher von Serologien für Hepatitis B und C sowie Syphilis begleitet werden.



Einleitung der PEP

Ist die Indikation für eine PEP gestellt, gilt es so schnell wie möglich zu beginnen. Optimal ist ein Beginn innerhalb der ersten zwei Stunden nach Exposition. Auch nach bis zu 24 Stunden ist von einem rechtzeitigen Beginn auszugehen. Liegt die Exposition länger als 72 Stunden zurück, ist eine PEP wahrscheinlich nicht mehr sinnvoll.

Obwohl die Deutsch-Österreichischen Leitlinien in der überarbeiteten Version von 2018 eine Kombination aus TDF/FTC mit Raltegravir oder Dolutegravir empfehlen, sollte beachtet werden, dass Adhärenz bei der Einnahme der PEP ein erhebliches Problem zu sein schein (Fernandez 2020). Neben der Verträglichkeit dürfte dabei vor allem der Einnahmemodus eine Rolle spielen. Daher spricht nach Ansicht des Autors vieles für ein Integrasehemmer-basiertes Single-Tablet-Regime (s. Empfehlungen in Tabelle 3), wie es auch zur HIV-Therapie eingesetzt wird.

Ist die Indexperson HIV-infiziert und virämisch, müssen mögliche Resistenzen beachtet werden. In diesen Fällen ist ein individuelles PEP-Regime sinnvoll, das unbedingt von HIV-erfahrenen Ärzten und Ärztinnen zusammengestellt werden sollte. In jedem Fall sind mögliche Wechselwirkungen und Kontraindikationen der antiretroviralen Medikamente zu beachten: so sollten bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Osteoporose keine TDF-haltigen Regime verwendet werden, bei Dauereinnahme von Metformin in einer Dosierung von >1.700 mg täglich sollte Dolutegravir vermieden werden. Insbesondere bei Menschen mit Komedikation ist Vorsicht mit gebooster-

ten Regimen (also Cobicistat- oder Ritonavir-haltige Kombinationen) geboten, da mit Interaktionen zu rechnen ist.
Die von den Leitlinien bisher empfohlene Alternative zu TDF+FTC, nämlich AZT/3TC, ist als überholt zu betrachten. Sie kann nach Ansicht des Autors durch TAF+FTC ersetzt werden. Die Rolle dualer antiretroviraler Therapien im Kontext der PEP ist unklar. Zeitnah zur Einleitung der PEP sollte eine Untersuchung auf eine bereits prävalente HIV-Infektion (sowie Hepatitis B und C) erfolgen, die jedoch die Einleitung der PEP nicht verzögern soll.

Monitoring nach Einleitung der PEP

Die medizinische Begleitung ist mit der Einleitung der PEP nicht abgeschlossen. Es gilt, mit der exponierten Person in Kontakt zu bleiben, insbesondere um mögliche Unverträglichkeiten und/oder Nebenwirkungen zu erkennen und darauf zu reagieren. Dies kann – je nach angewendetem Regime – auch die Kontrolle von Transaminasen und Nierenfunktion einschließen.
Üblicherweise kann die PEP nach 28 (–30) Tagen beendet werden. Serologische Kontrolluntersuchungen bzgl. HIV und ggf. HBV und HCV sollten sechs und zwölf Wochen nach Abschluss der PEP erneut vorgenommen werden.

Tabelle 2: Deutsch-Österreichische Empfehlungen (2018) zum Einsatz einer PEP

Beruflich bedingte Umstände (Quelle gesichert HIV-positiv)	
Massive perkutane Inokulation (>1ml) von Blut oder Körperflüssigkeit mit hoher Viruskonzentration	Empfehlen, unabhängig von Viruslast
Tiefe, blutende Verletzung (Schnitt oder Stich) mit Hohlnadel oder kontaminiertem Instrument (z.B. Skalpell)	Empfehlen, wenn VL>50 Kopien/ml Anbieten, wenn VL<50 Kopien/ml
Oberflächliche Verletzung (z. B. mit chirurgischer Nadel) ohne Blutung	Anbieten, wenn VL>50 Kopien/ml
Kontakt von Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher Viruskonzentration	Nicht empfehlen, wenn VL<50 Kopien/ml
Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel)	Nicht empfehlen
Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration)	Nicht empfehlen
Haut- oder Schleimhautkontakt mit Urin und Speichel	Nicht empfehlen
Nicht beruflich bedingte Umstände **Exposition bei gesicherter HIV-positiver Quelle**	
Transfusion HIV-haltiger Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten	Empfehlen
Gebrauch HIV-kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogenabhängige gemeinsam oder nacheinander	Empfehlen
Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (geplatztes Kondom) mit einer HIV-infizierten Person	Empfehlen, wenn VL>1000 Kopien/ml Anbieten, wenn VL 50–1000 Kopien/ml Keine Indikation, wenn VL<50 Kopien/ml

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Exposition bei unbekanntem Status der Indexperson/Quelle	
Ungeschützter homosexueller Analverkehr insbesondere in typischen Szene-Situationen	Anbieten
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- od. Analverkehr mit Partner aus statistischer Risikogruppe (aktiv IVDA, bisexuell, Hochprävalenzgebiet)	Anbieten
Ungeschützter heterosexueller Vaginal- oder Analverkehr mit Partner ohne besonderes Risiko (auch Prostitution!)	Nicht empfehlen
Oraler Geschlechtsverkehr mit Aufnahme von Sperma in den Mund (HIV-positiv oder negativ) Küssen, andere Sexualpraktiken ohne Sperma-/Blut-/Schleimhautkontakte sowie S/M-Praktiken ohne Blut-zu-Blut-Kontakte	Nicht empfehlen
Verletzung an gebrauchtem Spritzenbesteck zur Injektion von Drogen, Medikamenten oder Insulin	Nicht empfehlen

Monitoring bei Entscheidung gegen eine PEP

Auch wenn man sich gegen eine PEP entscheidet, sollten serologische Kontrollen zum Zeitpunkt der mutmaßlichen Exposition, sowie sechs und zwölf Wochen danach erfolgen. Treten in der Zwischenzeit Symptome einer akuten HIV-Infektion auf, so ist auch die Durchführung einer HIV-PCR gerechtfertigt.

Nicht vergessen werden sollte, das generelle HIV-Expositionsrisiko zu evaluieren und ggf. die Möglichkeiten der PrEP zu besprechen.

Tabelle 3: In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien empfohlene antiretrovirale Kombinationen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe, STR = Single-Tablet-Regime

NRTIs		**INSTI oder PIs**
TAF/FTC 25/200 mg	plus	Bictegravir (als STR Biktarvy® 1 x 50/200/25mg)
TDF + FTC (Truvada® oder Generika) 1 x 1 Tbl. zu 245/200 mg	plus entweder	Dolutegravir (Tivicay®) 1 x 1 Tbl. zu 50 mg oder Raltegravir (Isentress®) 2 x 1 Tbl. zu 400 mg oder 1 x 2 Tbl. zu 600 mg
Wenn nicht verfügbar:		
TAF/FTC 10/200 mg	plus entweder	Darunavir 800 mg und Cobicistat 150 mg (als STR Symtuza® 1 x 800/150/200/10mg) oder Elvitegravir 150 mg und Cobicistat 150 mg (als STR Genvoya® 1 x 150/150/200/10 mg)
TDF/FTC (Truvada® oder Generikum) 1 x 1 Tbl. zu 245/200 mg	plus	Darunavir 800 mg und Ritonavir 100 mg (je einmal täglich, zusammen einzunehmen)

Literatur

Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. und Österreichische AIDS Gesellschaft. (2018). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion (update 2018). AWMF online.

Fernandez I, deLazzari E, Inciarte A, et al. Network meta-analysis of post-exposure prophylaxis randomized clinical trials. HIV Med 2021, 22:218-224.

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet 2019, 393:2428-2438.

(frühere Versionen dieses Kapitels wurden erstellt von Thore Lorenzen)

TEIL 8

Medikamente

36. Antiretrovirale und wichtige Medikamente

CHRISTIAN HOFFMANN

Im Folgenden finden sich die wichtigsten Informationen (Stand Mitte 2022) zu antiretroviralen Substanzen sowie einige ausgewählte Präparate, die in der Behandlung opportunistischer Infektionen, beim Kaposi-Sarkom oder der Hepatitis C eine Rolle spielen. Bitte immer auch die Fachinformationen beachten!

3TC (Lamivudin)

Original-Hersteller: ViiV Healthcare. Für einige Präparate gibt es Generika.

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie für unbehandelte oder vorbehandelte HIV-PatientInnen. Die bei HBV zugelassene niedrigere Dosierung von 100 mg in Zeffix® (Generika) ist bei HIV zu vermeiden!

- Epivir®-Filmtabletten: 150 mg (N3:60) oder 300 mg 3TC (N2:30) (Generika)
- Epivir®-Lösung: 10 mg 3TC pro ml (N1:240 ml)

Kombinationspräparate (alles Filmtabletten) mit 3TC:
- Combivir®: 150 mg 3TC + 300 mg AZT (Generika)
- Delstrigo®: 300 mg 3TC + 300 mg TDF + 100 mg Doravirin
- Dovato®: 300 mg 3TC + 50 mg Dolutegravir
- Kivexa®: 300 mg 3TC + 600 mg Abacavir (Generika)
- Triumeq®: 300 mg 3TC + 600 mg Abacavir + 50 mg Dolutegravir
- Trizivir®: 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg Abacavir (nur noch bis 2024)

Dosis: Täglich 1 x 300 mg oder 2 x 150 mg. Kinder erhalten 4 mg/kg. Reduktion bei Niereninsuffizienz, unter einer GFR von 30 ml/min die Lösung verwenden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Erste Dosis	Erhaltungsdosis
>50, 30–49	150 mg (15 ml)	1 x 150 mg (15 ml)
15–29	150 mg (15 ml)	1 x 100 mg (10 ml)
5–14	150 mg (15 ml)	1 x 50 mg (5 ml)
<5	50 mg (5 ml)	1 x 25 mg (2,5 ml)

Nebenwirkungen: Bei der Einzelsubstanz selten. Beschwerden wie Müdigkeit, Übelkeit oder Kopfschmerzen sind meist auf AZT und Abacavir zurückzuführen.

Hinweise, Bewertung: Gut verträgliches und noch immer viel verschriebenes Cytidin-Analogon. In diversen Kombinationen und Dosierungen erhältlich. Rasche Resistenzen, die allerdings die virale Fitness reduzieren. Wirkt auch gegen HBV (Cave: Auch rasch Resistenzen, zudem Gefahr des HBV-Rebounds).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 54

Abacavir

Hersteller: ViiV Healthcare. Für einige Präparate gibt es Generika.

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie sowohl bei unbehandelten als auch vorbehandelten HIV-PatientInnen. Abacavir ist Bestandteil von:

- Ziagen®-Filmtabletten: 300 mg Abacavir (N3:60) (Generika)
- Ziagen®-Lösung: 20 mg Abacavir pro ml (N1:240 ml)

Kombinationspräparate mit Abacavir (alles Filmtabletten)
- Kivexa®: 600 mg Abacavir + 300 mg 3TC (Generika)
- Triumeq®: 600 mg Abacavir + 300 mg 3TC + 50 mg Dolutegravir
- Trizivir®: 300 mg Abacavir + 150 mg 3TC + 300 mg AZT (nur noch bis 2024)

Dosis: Täglich 2 x 300 mg oder 1 x 600 mg, mit oder ohne Nahrung. Obwohl hepatisch metabolisiert, bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR <20 ml) vermeiden.

Nebenwirkungen: In 2–8 % Hypersensitivitätsreaktionen (HSR), meist in den ersten sechs Wochen, langsam zunehmend. Juckreiz und Hautausschlag können fehlen, mitunter nur Fieber und Krankheitsgefühl. Auch gastrointestinale Beschwerden, selten erhöhte Transaminasen, Schwindel, Halsschmerzen oder Husten. Neben der HSR ist auch ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko zu beachten, das wahrscheinlich auf thrombogene Effekte von Abacavir auf Thrombozyten (Aktivierung) zurückzuführen ist.

Hinweise: Ein negativer HLA-B*5701 Gentest (schriftliche Einwilligung!) ist obligat; er reduziert das HSR-Risiko deutlich, aber nicht vollständig. Abacavir ist kontraindiziert nach Therapieunterbrechung, wenn eine HSR retrospektiv nicht ausgeschlossen werden kann. Die HSR ist bei Reexposition potentiell lebensbedrohlich!

Bewertung: NRTI mit guter ZNS-Penetration. HSR (Testung!). Wegen kardiovaskulärem Risiko weniger eingesetzt als früher. Einige Generika verfügbar.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 53

Aciclovir

Hersteller: Diverse, Handelsnamen z.B. Aciclobeta®, Aciclovir®, Zovirax®.

Zulassung und Indikation: Herpes Zoster. Zusätzlich zur Vorbeugung schwerer Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Erwachsenen.

Dosis: Bei monosegmentalem Herpes zoster eine Woche lang täglich 5 x 800 mg oral. Bei multisegmentalem oder kompliziertem Herpes zoster besser 3 x 10 mg/kg i.v. Bei Niereninsuffizienz niedriger dosieren: bei einer Kreatinin-Clearance von 25–10 ml/min 3 x 800 mg, bei <10 ml/min 2 x 800 mg.

Bei genitaler HSV-Infektion: Täglich 5 x 400 mg. In schweren Fällen (ulzerierender Genitalherpes) intravenöse Behandlung mit täglich 3 x 5–10 mg/kg i.v. Bei HSV-Enzephalitis oder HSV-Ösophagitis 3 x 10 mg/kg i.v.

Nebenwirkungen: Selten. Kopfschmerzen, Übelkeit, Kreatinin-Erhöhungen kommen vor. Bei intravenöser Gabe Phlebitis.

Hinweise, Bewertung: Gut verträgliches HZV/HSV-Medikament. Billige Generika verfügbar! Therapiebeginn bei HSV möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome (bei VZV 4 Tage). Ausreichende Flüssigkeitszufuhr beachten.

Agenerase® siehe Amprenavir (vom Markt genommen)

Amphotericin B

Hersteller: Bristol-Myers Squibb (Amphotericin B®), Gilead Sciences (Ambisome®), Dermapharm (Ampho-Moronal®). Teilweise Generika erhältlich

Zulassung und Indikation: Amphotericin B bei Organmykosen und generalisierten Mykosen, vor allem Candidosen, Aspergillose, Kryptokokkose, Histoplasmose. Das liposomal modifizierte AmBisome® (deutlich teurer) ist außerdem zur Sekundärtherapie bei viszerale Leishmaniosen zugelassen, Suspension und Tabletten dagegen nur bei oralem Mundsoor. Amphotericin ist Bestandteil folgender Präparate:

- Amphotericin B® Durchstechflaschen mit 50 mg Pulver
- AmBisome® Durchstechflaschen mit 50 mg Trockensubstanz
- Ampho-Moronal® Suspension mit 100 mg/ml (N1:30 mg; N2:50 ml)
- Ampho-Moronal® Lutschtabletten zu 10 mg (N1:20, N2:50, N3:100)

Dosis: Bei Amphotericin B® immer erst Testdosis (siehe unten). Bei Aspergillose 1,0–1,5 mg/kg, bei den übrigen Mykosen reichen meist 0,5–1 mg/kg. Unter keinen Umständen mehr als 1,5 mg/kg, bei Überdosierung kann es zu fatalen Atem- und Herzstillständen kommen! Bei AmBisome® anfänglich Tagesdosis von 1 mg/kg, die schrittweise bis auf 3 mg/kg gesteigert werden kann.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Hypokaliämie! Gastrointestinale Beschwerden. Häufig Fieber, Schüttelfrost, Kreislaufprobleme 10-20 min nach Infusionsbeginn. Thrombophlebitis (ZVK!). Nebenwirkungen bei Ambisome® geringer ausgeprägt.

Hinweise: Täglich Elektrolyte (wegen Hypokaliämie immer ZVK! Natrium hochnormal halten), Kreatinin, Harnstoff, GPT, Blutbild. Nicht mit nephrotoxischen Substanzen kombinieren. Stets Vorwässerung mit 1000 ml NaCl 0,9 %. Bei Erstgabe Testdosis 5 mg in 250 ml Glukose 5 % über 30–60 min, dabei Blutdruck, Puls messen. Nach tolerierter Testdosis am gleichen Tag Hälfte der geplanten Dosis. Bei Fieber/Schüttelfrost (kann eindrucksvoll sein!): Pethidin (z. B. Dolantin®) eine halbe Ampulle i.v. (50 mg) plus 1 Ampulle Clemastin (z. B. Tavegil®), ggf. nach 30 min wiederholen, nur bei Persistenz zusätzlich Prednisolon 1 mg/kg. Bei schweren Nebenwirkungen auf Ambisome® umsteigen, das wohl nicht effektiver aber weniger nephrotoxisch als Amphotericin B ist (keine Testdosis, keine Vorwässerung, kein ZVK erforderlich). Infusionen nie mischen, immer abdunkeln. Je langsamer (>3 Std.) infundiert, desto besser wird es vertragen! Als Lösung immer Glukose 5 %!

Amprenavir (Agenerase®) – 2008 eingestellter PI, durch Fosamprenavir ersetzt

Atazanavir

Original-Hersteller: BMS. Mittlerweile nur noch Generika verfügbar.

Zulassung und Indikation: Bei HIV-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren als Teil einer Kombination. Atazanavir ist Bestandteil folgender Präparate:

- Atazanavir (Generika) Hartkapseln mit 200 mg, 300 mg
- Reyataz® Pulver mit 50 mg in je 1,5 g
- Evotaz® 300 mg mit 150 mg Cobicistat (EU Zulassung, in D nicht vermarktet)

Dosis: Täglich 1 x 300 mg kombiniert mit 100 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat, unzerkaut, zusammen mit einer Mahlzeit. Auch ungeboostert 1 x 400 mg (Einschränkungen: Kein Tenofovir, kein vorheriges virologisches Versagen, keine PPIs). Mit Efavirenz und wohl auch Nevirapin sollte die Atazanavir-Dosis auch bei Boosterung auf 400 mg erhöht werden. Bei Kindern nach Gewicht: 15–20 kg: 150 mg, 20–40 kg: 200 mg, mindestens 40 kg: 300 mg, jeweils plus 100 mg Ritonavir.

Nebenwirkungen: Sehr häufig Bilirubinerhöhung (bis 50 %!), auch mit Ikterus, seltener Transaminasenanstieg. Relativ selten gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen. Im Gegensatz zu anderen PIs wohl weniger Dyslipidämien.

Hinweise: Vorsicht bei Leberzirrhose (Child B, C). Cave PPI, Antazida (siehe Interaktionen)! Nicht kombinieren mit Midazolam, Simvastatin, Lovastatin, Ergotamin, Rifampicin, Kalziumantagonisten. Lebensbedrohliche Interaktionen möglich bei Amiodaron, Lidocain (systemische Gabe), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin (Spiegelbestimmung!). Clarithromycin: Keine Kombination mit geboostertem Atazanavir. Dosisreduktion von Rifabutin um 75 % (statt 300 mg/Tag nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche).

Bewertung: Früher viel verschriebener PI, der u.a. aufgrund seiner Nebenwirkungen (Hyperbilirubinämie, Ikterus!) kaum noch eine Rolle spielt, das Original-Präparat wurde vom Markt genommen. Relevante Interaktionen sind zu beachten, vor allem mit PPIs, aber auch mit Tenofovir.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 73

Atovaquon

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Akutbehandlung mäßig schwerer PCP bei Unverträglichkeit für Cotrimoxazol. In Kombination mit Proguanil auch zur Behandlung und Prophylaxe der Malaria. Off Lable: PCP-Prophylaxe (als Reserve), Akutbehandlung einer zerebralen Toxoplasmose. Atovaquon ist Bestandteil folgender Präparate:

- Wellvone® Suspension mit 750 mg Atovaquon/5 ml (N2:210 ml)
- Malarone® Filmtabletten mit 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil

Dosis: Als PCP-(oder Toxo)-Therapie täglich 2 x 750–1500 mg (2 x 1-2 Messlöffel zu 5 ml) über 21 Tage. Zur Prophylaxe täglich 2 x 750 mg (2 x 1 Messlöffel zu 5 ml) oder täglich 1 x 1500 mg. Zur Malaria-Therapie siehe FA. Unbedingt zu einer Mahlzeit nehmen, die Bioverfügbarkeit steigt um das 2–3fache.

Nebenwirkungen: Häufig gastrointestinal, Hautexantheme. Seltener Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit. Erhöhte Leberenzyme, Amylase. Anämie, Leukopenie (selten).

Hinweise: Zu fettreicher Mahlzeit einnehmen, da so die Resorption verbessert wird. Rifampicin, eventuell auch Rifabutin reduzieren die Plasmaspiegel von Atovaquon um etwa 50 %. Durch Fluconazol werden die Spiegel wahrscheinlich erhöht.

Bewertung: Nur noch selten verwendet. Erheblich teurer als andere Medikamente zur PCP-Prophylaxe (ca. 1.000 Euro/Monat, gute Begründung notwendig)!

Atripla®

Hersteller: Die Koproduktion von Gilead/BMS/MSD wurde 2021 vom Markt genommen, mittlerweile sind nur noch Generika verfügbar.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene, die unter der derzeitigen ART seit mehr als 3 Monaten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml haben und bei denen weder ein früheres virologisches Versagen noch Resistenzen vorliegen.

- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (früher Atripla®) mit 600 mg Efavirenz, 200 mg FTC, 300 mg TDF

Dosis: Eine Tablette täglich abends, unzerkaut, auf nüchternen Magen.

Hinweise: Zu beachten sind die obige Indikations-Beschränkung und die Nebenwirkungen, siehe dazu vor allem Efavirenz (ZNS) und TDF (Niere). Zahlreiche Generika sind verfügbar, allerdings sehr viel teurer als die Einzelsubstanzen.

Bewertung: Atripla® war das erste Single-Tablet-Regime; inzwischen vom Markt die Generika werden kaum noch verwendet, Efavirenz nicht mehr empfohlen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 183

Azithromycin

Hersteller: Diverse, Handelsnamen z.B. Azithromycin®, Zithromax ®, Ultreon®.

Zulassung und Indikation: Behandlung und Prophylaxe der MAC-Infektion. Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Otitis media. Unkomplizierte Gonorrhoe, unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis, Ulcus molle. Azithromycin ist Bestandteil folgender Präparate (Auswahl):

- Ultreon® Filmtabletten mit 600 mg (N1:8; N2:24)
- Zithromax® Filmtabletten mit 250 mg (N1:6) und 500 mg (N1:3)
- Zithromax® Trockensaft mit 200 mg pro 5 ml (N1:15 ml; N2:30 ml)

Dosis: Primär-Prophylaxe der MAC-Infektion: Wöchentlich 1200 mg (1 x 2 Tabletten Ultreon® 600 mg pro Woche). MAC-Therapie: Täglich 1 x 1 Tablette Ultreon® 600 mg, nur in Kombination mit Ethambutol und Rifabutin.

Atemwegsinfektionen: Gesamtdosis 1500 mg, verteilt auf 3 Tage (je 1 x 500 mg)

Gonorrhoe (mit Ceftriaxon!), Chlamydien (nicht LGV!): 1500 mg als Einzeldosis.

Nebenwirkungen: Gastrointestinal mit Magenkrämpfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen! Selten Transaminasenanstiege, Cholestase. Reversible Ototoxizität in hohen Dosen. Selten Geschmacksirritation, Verfärbung der Zunge. Allergien!

Hinweise, Bewertung: Makrolid-Antibiotikum mit langer Halbwertszeit und guter Gewebepenetration. Bei vielen STDs reicht die Einmalgabe, bei Atemwegsinfekten 3–5 Tage. Früher häufig bei MAC-Infektionen verwendet, auch als Dauertherapie.

AZT (Zidovudin)

Hersteller der Original-Präparate: ViiV Healthcare. Teilweise Generika!

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie sowohl un- oder vorbehandelte PatientInnen. AZT ist Bestandteil folgender Präparate:

- Retrovir®-Hartkapseln: 100 mg AZT (N3:100) und 250 mg AZT (N2:40)
- Retrovir®-Filmtabletten: 300 mg AZT (N3:60)
- Retrovir®-Lösung: 100 mg AZT pro 10 ml (N1:200 ml)
- Retrovir®-Konzentrat: 10 mg AZT pro ml (5 Durchstechfl. zu je 200 mg)
- Combivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT + 150 mg 3TC (N2:60)
- Trizivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT+150 mg 3TC+300 mg Abacavir (N3:60)

Dosis: Täglich 2 x 250 mg. In Combivir® und Trizivir® täglich 2 x 300 mg. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min, Hämodialyse): täglich 300 mg. Leberinsuffizienz: Täglich 3 x 100 mg.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Kopf- und Muskelschmerzen. Makrozytäre Anämie (MCV fast immer erhöht), selten Neutropenie. Auch LDH-, CK-Anstiege, erhöhte Transaminasen. Selten Laktatazidose.

Hinweise: Verstärkte Myelotoxizität u.a. bei Ganciclovir, Cotrimoxazol, Dapson, Pyrimethamin, Sulfadiazin und div. Chemotherapeutika. Insbesondere auch Kombination mit Ribavirin vermeiden. Anfangs monatliche Kontrollen von Blutbild, Transaminasen, CK und Bilirubin. Gastrointestinale Beschwerden klingen meist nach einigen Wochen ab. Die Anämie kann sich erst nach Monaten ausbilden.

Bewertung: Der erste NRTI (Thymidin-Analogon, Zulassung 1987!), wird aufgrund der Nebenwirkungen und der zweimal täglichen Gabe kaum noch eingesetzt.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 53

Bictegravir

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene (vorbehandelt oder naiv) ohne bekannte Resistenzen gegen die Einzelsubstanzen.

- Biktarvy® Filmtabletten mit 50 mg Bictegravir, 200 mg FTC, 25 mg TAF

Dosis: Täglich 1 x 1 Tablette, unabhängig von Nahrungsaufnahme. Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (bis zur einer GFR von 30 ml/min) oder bei moderater Leberfunktionsstörung.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich, in den Zulassungsstudien vorwiegend gegen Dolutegravir getestet, bislang kaum Unterschiede in der Verträglichkeit, auch hinsichtlich möglicher Schlafstörungen und anderer ZNS-Nebenwirkungen (eher selten). Zum Teil deutliche Gewichtszunahmen, Ursache bislang unklar.

Hinweise, Interaktionen: Durch den fehlenden Booster sind weniger Interaktionen zu erwarten als z.B. bei Genvoya®. Die Spiegel sinken allerdings in Kombination mit Rifampicin (kontraindiziert). Auch Rifabutin wird nicht empfohlen, ebenso Carbamazepin, Johanniskraut. Relativ kleine Tabletten. Zu Antazida sind 2 Std Sicherheitsabstand empfohlen. Hohe Resistenzbarriere, wirkt auch bei vielen präexistenten Resistenzen, allerdings Zulassungsbeschränkung (s.o.)

Bewertung: In 2018 zugelassene, viel eingesetzte Fixkombination aus einem ungeboosterten INSTI mit hoher Resistenzbarriere und TAF+FTC, hat zum großen Teil Genvoya® ersetzt. Die Einführung der Einzelsubstanz Bictegravir ist nicht geplant.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 80

Cabotegravir

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion (Rekambys®) bei Erwachsenen, die auf einer stabilen ART virologisch supprimiert sind, ohne Resistenzen oder Versagen gegenüber NNRTIs oder INSTIs.

- Vocabria® Durchstechflaschen zu 400 mg (2 ml) oder 600 mg (3 ml)
- Vocabria® Filmtabletten zu 30 mg (nur als Lead-in und als orales Bridging)

Dosis: Als „Lead-in" (kann auch weggelassen werden) täglich 1 Tablette für 28 Tage, am letzten Tag Initialdosis mit 600 mg i.m., nach einem Monat eine weitere 600 mg Dosis, danach alle 2 Monate 600 mg (bei monatlicher Gabe 400 mg), bis zu 7 Tage vor/nach dem Zieldatum. Orales Bridging bis zu 2 Monate möglich. Detaillierte Infos bei versäumten Dosen, bei Abbruch innerhalb eines Monats mit konventioneller ART beginnen. Keine Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich. Schmerzen an den Einstichstellen (ca. 80 %, auch Schwellungen, Rötungen) meist milde, führen nur selten zum Abbruch. Kopfschmerzen, Depression.

Hinweise, Interaktionen: Durchstechflaschen 10 Sekunden kräftig schütteln. Bei Adipösen längere Nadeln benutzen. Vorsicht bei Subtyp A und bei BMI >30. Streng glutäal, immer die gleiche Gesäßhälfte. Nicht zusammen mit Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin anwenden.

Bewertung: In 2020 das erste zugelassene Long Acting-Therapie, nur zusammen mit Rilpivirin und nicht mit anderen antiretroviralen Substanzen. Indikationsbeschränkungen beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 81

Caelyx® siehe Doxorubicin, liposomal

Cidofovir

Original-Hersteller: Gilead Sciences. Originalpräparat (Vistide®) wurde 2014 eingestellt, es sind noch Generika verfügbar.

Zulassung und Indikation: CMV-Retinitis bei HIV-PatientInnen ohne renale Dysfunktion, wenn andere Therapien ungeeignet sind (Resistenzen oder Kontraindikationen gegen Ganciclovir bzw. Foscarnet).

• Cidofovir Durchstechflaschen mit 375 mg in 5 ml (= 75 mg/ml, N1:1)

Dosis: Wöchentlich 5 mg/kg i.v. als Induktion, ab Tag 21 Erhaltung mit 5 mg/kg i.v. alle zwei Wochen. Plan (Komedikation, Hydratation, s.u.) erforderlich!

Nebenwirkungen: Niereninsuffizienz, schon nach Einmalgabe möglich. Seltener Neutropenie, Dyspnoe, Alopezie, verminderter Augeninnendruck, Iritis, Uveitis. Fieber, Schüttelforst, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit/Erbrechen sind eher durch Probenecid bedingt, sistieren meist innerhalb von 12 Stunden und werden durch Nahrungsaufnahme, Antipyretika, Antiemetika gelindert.

Hinweise: Vor **jeder** Gabe Nierenfunktion (Serumkreatinin, Elektrolyte, Proteinurie) kontrollieren. Bei Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0,3 mg/dl: Dosisreduktion auf 3 mg/kg, bei 0,5 mg/dl absetzen! Cidofovir ist kontraindiziert bei Serumkreatinin >1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance <55 ml/min oder Proteinurie >100 mg/dl. Immer auf ausreichende Hydratation achten!

Bei normaler Nierenfunktion ist folgendes Schema empfehlenswert (Protokoll!):

Std –3	2 g Probenecid (4 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon plus 50 mg Prednisolon
Std –3 bis –1	1000–2000 ml NaCl 0,9 %
Std 0 bis +2	Cidofovir in 500 ml NaCl 0,9 % über 1–2 Std. Parallel 1000 ml NaCl 0,9 %
Std +4	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon
Std +10	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon

Nephrotoxische Medikamente wie Amphotericin B, Foscarnet oder Vancomycin 7 Tage vorher absetzen. Probenecid ist nötig, um die Nephrotoxizität zu reduzieren – cave Interaktionen mit Paracetamol, Aciclovir, ACE-Hemmern, ASS, Benzodiazepinen, Clofibrat, Methotrexat, Furosemid, Theophyllin.

Bewertung: Reserve-Medikament bei CMV-Erkrankungen, aufgrund der Nephrotoxität nur noch sehr selten verwendet. Der Effekt bei PML ist fraglich.

Clarithromycin

Hersteller: Diverse, Handelsnamen z. B. Clarithromycin-CT®, Klacid®, Mavid®.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Behandlung der MAC-Infektion. Infektionen des Respirationstraktes, HNO-Bereiches und der Haut. Clarithromycin ist Bestandteil folgender Präparate (Auswahl):

- Mavid® Filmtabletten mit 500 mg (N2:50; N3:100)
- Klacid® Filmtabletten mit 250 mg (N1:10; N2:20)

Dosis: Bei MAC täglich 2 x 500 mg, sowohl in Primär-Prophylaxe als auch Erhaltungstherapie. Ab Kreatinin-Clearance <30 ml/min Dosisreduktion um 50 %. Bei Atemwegsinfektionen reichen 2 x 250 mg.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinale Beschwerden. Allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Erhöhungen von Leberwerten.

Hinweise: Zahlreiche Interaktionen. Keine gleichzeitige Gabe von Rifampicin, Carbamazepin, Cisaprid, Terfenadin, Pimozid und anderen Makroliden. Lopinavir und Ritonavir erhöhen die Clarithromycin-Spiegel.

Bewertung: Makrolid-Antibiotikum mit kürzerer Halbwertszeit als Azithromycin. Die tägliche Dosis sollte 2 x 500 mg nicht überschreiten. Kaum noch verwendet.

Clindamycin

Hersteller: Diverse, Handelsnamen z. B. Clindabeta®, Sobelin®.

Zulassung und Indikation: Bei HIV vor allem bei zerebraler Toxoplasmose. Sonst auch bei schweren Infektionen durch Anaerobier, Staphylokokken (bei guter Penetration in Gewebe und Knochen auch in der Zahnmedizin).

Dosis: Täglich 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg (immer plus Daraprim® und Leukovorin®). Als Erhaltungstherapie (oral) mit halber Dosis. Bei Niereninsuffizienz Reduzierung auf ein Viertel bis ein Drittel der Normaldosis.

Nebenwirkungen: Diarrhoe in 10–30 %. Allergien sind ebenfalls häufig und erfordern häufig ein Absetzen. Bei Clostridium difficile-Infektion pseudomembranöse Kolitis: Das Spektrum reicht von leichter bis zu schweren, schleimig-blutigen Diarrhoen, die zu Peritonitis, Schock und toxisches Megakolon führen können.

Hinweise: Clindamycin ist kontraindiziert bei entzündlichen Darmkrankheiten und bei Antibiotika-induzierter Kolitis. Vorsicht bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, Asthma. Cave gleichzeitige Gabe von Antiperistaltika! Bei Diarrhoen unter Clindamycin: Absetzen und Metronidazol, evtl. auch Vancomycin.

Bewertung: Bei Toxoplasmose immer noch zum Teil unverzichtbar, wegen der Gefahr Kolitis aber mit Vorsicht einzusetzen.

Cobicistat

Hersteller: Gilead Sciences, teilweise Koproduktionen

Zulassung und Indikation: Als Pharmakoenhancer für Elvitegravir, Atazanavir und Darunavir. Cobicistat ist Bestandteil folgender Präparate:

- Tybost® Filmtabletten zu 150 mg (30 oder 3 x 30 Stück).

Fixe Kombinationen mit jeweils 150 mg Cobicistat:

- Evotaz®: plus 300 mg Atazanavir (in EU zugelassen, in D aber nicht vermarktet)
- Genvoya®: plus 150 mg Elvitegravir + 200 mg FTC + 10 mg TAF
- Rezolsta®: plus 800 mg Darunavir (in EU zugelassen, in D aber nicht vermarktet)
- Stribild®: plus 150 mg Elvitegravir + 200 mg FTC + 300 mg TDF
- Symtuza®: plus 800 mg Darunavir + 200 mg FTC + 10 mg TAF

Dosis: Einmal täglich, zu einer Mahlzeit. Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich. Kreatininanstiege (meist <0,4 mg/dl) durch eine Hemmung der Kreatinin-Sekretion zeigen keine Nierenfunktionsverschlechterung an.

Nebenwirkungen: mehr Hyperbilirubinämien mit Atazanavir als mit Ritonavir.

Hinweise: Als Booster (starker CYP3A-Inhibitor und -Substrat) zahlreiche Interaktionen! Nicht kombinieren mit Efavirenz, Nevirapin, Etravirin und anderen PIs als Atazanavir oder Darunavir. Keine Dosisanpassung bei Rilpivirin. Bei Maraviroc reichen 2 x 150 mg. Kontraindiziert sind u.a. Carbamazepin, Rifampicin, Ergotamine, Amiodaron, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut. Auch Sildenafil vermeiden. Die Liste der Gegenanzeigen ist lang!

Bewertung: Der erste Pharmakoenhancer, der nur fürs „Boostern" entwickelt wurde. Zulassung für Elvitegravir, Darunavir (und Atazanavir). Die Einzelsubstanz wird kaum eingesetzt – in der Regel macht es keinen Sinn, Fixkombinationen auseinander zu nehmen, und Atazanavir wird nicht mehr benötigt.

Combivir®

Original-Hersteller: ViiV Healthcare. Diverse Generika verfügbar.

Zulassung und Indikation: Bei HIV-Infektion als Teil einer Kombinationstherapie sowohl bei unbehandelten als auch bei vorbehandelten PatientInnen.

- Combivir®-Filmtabletten: 300 mg AZT + 150 mg 3TC (N2:60) (Generika)

Dosis: Täglich 2 x 1 Tablette, unabhängig von Mahlzeiten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) oder Anämie sollten statt Combivir® die Einzelsubstanzen in reduzierter Dosis gegeben werden. Zu Nebenwirkungen siehe v.a. AZT.

Bewertung: 1998 das erste Kombinationspräparat, inzwischen nur noch in seltenen Resistenz-Situation eine Alternative. Die zweimal tägliche Gabe und die potentiellen Nebenwirkungen von AZT sind wesentliche Nachteile.

Cotrimoxazol

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen wie Cotrimstada®, Eusaprim®.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis-Pneumonie. Prophylaxe und Therapiereserve bei der zerebralen Toxoplasmose. Auch bei anderen Infektionen, zum Beispiel bei Harnwegsinfekten.

- Cotrim forte® Tabl. mit 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol (N2:20)
- Cotrim 480® Tabl. mit 80/400 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol (N3:50)
- Eusaprim Saft® Erwachsene (= 16/80 mg/ml), Kinder (8/40 mg/ml) (N1:100 ml)
- Cotrim ratiopharm Ampullen® mit 80/400 mg (N2:5)

Dosis: Als PCP-**Prophylaxe** täglich 80/400 mg oder dreimal pro Woche 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Als PCP-**Therapie** 5 mg/kg (bezogen auf Trimethoprim) oral oder i.v. alle 8 Stunden für 21 Tage, also meist 3 x 5 bis 6 Amp. à 80/400 mg. Toxoplasmose-Prophylaxe: täglich 160/800 mg. Dosis halbieren bei Kreatinin-Clearance von 15–50 ml/min, darunter ist Cotrimoxazol kontraindiziert.

Nebenwirkungen: Allergien. In hohen Dosen Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie!), Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Transaminasenerhöhungen. Bei leichten Allergien kann oft weiter behandelt werden.

Hinweise, Bewertung: Vorsicht bei Sulfonamid-Allergie! Mit dem Saft kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen von 12.5, 25, 37.5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden. Cotrimoxazol kann die Wirkung von Antikoagulantien verstärken und die oraler Kontrazeptiva reduzieren.

Crixivan® – Erstgenerations-PI, in 2019 vom Markt genommen

Cymeven® siehe Ganciclovir

Daclatasvir, Daklinza® – kaum noch verwendeter HCV NS5A-Hemmer

D4T, Stavudin – toxischer NRTI, in 2019 vom Markt genommen

Dapson

Hersteller: Fatol.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe von PCP und Toxoplasmose. Selten noch in Dermatologie (bullöses Pemphigoid), Rheumatologie und bei Lepra verwendet.

• Dapson-Fatol® Tabletten mit 50 mg (N2:25; N2:50; N3:100)

Dosis: täglich 100 mg nach einer Mahlzeit. Alternative: 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Pyrimethamin 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Folinsäure 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Woche.

Nebenwirkungen: Allergien (Juckreiz, Hautausschlag), Fieber. Häufig auch hämolytische Anämie (LDH-Erhöhung fast obligat!), Hepatitis.

Hinweise, Bewertung: Reservemedikament, kontraindiziert bei schwerer Anämie und bei G6PD-Mangel. Eine LDH unter Dapson ist diagnostisch nicht verwertbar. Rifabutin, Rifampicin senken die Dapson-Spiegel.

Daraprim® siehe Pyrimethamin

Darunavir

Original-Hersteller: Janssen-Cilag. Generika für die Einzelsubstanz

Zulassung und Indikation: Unbehandelte und vorbehandelte Erwachsene, (als Einzelsubstanz) auch Kinder mit HIV-Infektion.

• Prezista® Filmtabletten mit 400, 600 (N1:60) und 800 mg (N1:30, N3:3x30)
• Prezista® Filmtabl. mit 75 und 150 mg, Suspension (100 mg/ml) für Kinder
• Rezolsta®: 800 mg plus 150 mg Cobicistat (EU-Zulassung, in D nicht vermarktet)
• Symtuza®: 800 mg plus 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 10 mg TAF

Dosis: Täglich 1 x 800 mg plus 1 x 100 mg Ritonavir (oder 1 x 150 mg Cobicistat) jeweils zum Essen. Bei Darunavir-Resistenzen besser 2 x 600 mg + 2 x 100 mg Ritonavir. Kinder: Dosis nach Körpergewicht. 20–30 kg 375 mg/50 mg RTV BID, 30–40 kg 450/60 mg, >40 kg 600 mg/100 mg BID.

Nebenwirkungen: Moderate gastrointestinale Beschwerden, vor allem Diarrhoen. Dyslipiämie evtl. nicht so ausgeprägt wie bei anderen PIs, Daten zur Lipodystrophie fehlen. Hautausschlag in bis zu 7 % in den ersten 2 Wochen, meist milde.

Hinweise: Vorsicht bei Sulfonamidallergie, nicht gleichzeitig mit NNRTI beginnen (DD eines allergischen Exanthems schwierig). Diverse Interaktionen – nicht kombinieren mit anderen PIs, Johanniskraut, Simvastatin, Terfenadin, Midazolam, Ergotamine, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin. Vorsicht mit Antikoagulanzen, kein Ticagrelor. Dosisanpassung auch mit Efavirenz (wegen niedriger Darunavir-Spiegel 2 x 600/100 mg), Rifabutin (auf 150 mg alle zwei Tage reduzieren), Kalziumantagonisten (erhöhte Spiegel), Methadon (erniedrigt). Interaktionen mit empfängnisverhütenden Pillen. Niedrige Dosen der PDE5-Inhibitoren verwenden! Atorvastatin und Rosuvastatin in der niedrigsten Dosis beginnen.

Bewertung: Gut verträglicher, universal einsetzbarer PI mit hoher Resistenzbarriere und Aktivität auch gegen PI-resistente Viren. Seit 2017 auch als STR verfügbar. Zahlreiche Interaktionen zu beachten. Teilweise Generika.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 74

Dasabuvir (Exviera®) – kaum noch verwendeter HCV-NS5A-Hemmer

Daunorubicin (liposomal)

Hersteller: Gilead Sciences, Fresenius.

Zulassung und Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom bei weniger als 200 CD4 Zellen/µl und ausgeprägtem mukokutanen oder viszeralem Befall.

• DaunoXome® Durchstechflaschen mit jeweils 50 mg (25 ml)

Dosis: 40 mg/m² in 250 ml 5 % Glucoselösung (keine anderen Lösungen!), intravenös über 30–60 min, wiederholt alle 2–3 Wochen.

Nebenwirkungen: Während der Infusion Rückenschmerz, Errötung (Flushing, bis zu 14 %), Dyspnoe, meist in den ersten Minuten, schnell rückläufig bei Infusionsstop. Fatigue, Kopfschmerzen, Myelosuppression, Kardiomyopathie. Paravasate!

Hinweise: Kontraindiziert bei schwerer Kardiomyopathie, Myelosuppression (Neutrophile <1,000/µl, Thrombozyten <50,000/µl). Kardiologische Kontrollen (EKG, Echo) vor und während der Therapie sind wichtig.

Bewertung: Bei KS Alternative zu pegyliertem liposomalen Doxorubicin, wohl etwas niedrigere Remissionsraten.

DDC (Zalcitabin, HIVID®) – der Vertrieb wurde in 2006 eingestellt.

DDI (Didanosin, Videx®) – der Vertrieb wurde in 2020 eingestellt.

Delavirdine (Rescriptor®) – in Europa nie zugelassener NNRTI.

Delstrigo®

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre (mindestens 35 kg), deren Viren keine Resistenzen gegen die Einzelsubstanzen aufweisen.

• Delstrigo® Filmtbl.: 200 mg FTC + 300 mg TDF + 100 mg Doravirin (N2:30).

Dosis: täglich 1 x 1 Tablette, unabhängig von einer Mahlzeit. Bei Nierenfunktionsstörungen ab einer GFR von unter 50 ml/min nicht verwenden.

Nebenwirkungen: Eher selten, Schlafstörungen, abnorme Träume (seltener als unter Efavirenz), Kopfschmerzen, gelegentlich Rash (siehe Doravirin). Gelegentlich Übelkeit. Zu renalen Funktionsstörungen und Osteoporose siehe Tenofovir.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, verschiedenen Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), Johanniskraut (Doravirin-Spiegel sinken). Vorsicht bei schwerer Leberinsuffizienz (Child C). Keine Dosisanpassung bei Kombination mit PPIs notwendig. Trotz der Indikationsbeschränkung (s.o.) bei einigen typischen NNRTI-Resistenzen wirksam.

Bewertung: Ende 2018 zugelassene NNRTI-Fixkombination, die einige Nachteile der NNRTIs abgelegt hat (höhere Resistenzbarriere, PPIs möglich, keine Nahrungsrestriktionen). Wegen TDF ist die Nierenfunktion zu beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 66

Descovy®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre, Gewicht mindestens 35 kg).

• Descovy® Filmtabl.: 10 mg oder 25 mg TAF + 200 mg FTC (N2:30, N3:3x30)

Dosis: Täglich eine Tablette, Mahlzeit-unabhängig, unzerkaut. Zwei Dosen, je nach Begleittherapie! Mit geboosterten PIs (Atazanavir, Darunavir, Lopinavir) und einigen anderen Substanzen (Itraconazol!) reichen 10 mg TAF (graue Tablette!), sonst 25 mg (blau!). PatientInnen auf die 2 Dosen hinweisen, um Fehler zu vermeiden!

Nebenwirkungen: Gut verträglich, im Vergleich zu Truvada® weniger nephrotoxisch und bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (GFR 30–60 ml/min) einsetzbar. Weniger ungünstige Effekte auf die Knochendichte als TDF. Dafür keine lipidsenkenden Effekte, möglicherweise etwas mehr Kopfschmerz und wohl auch Gewichtszunahme, vor allem in INSTI-Kombinationen (Mechanismen unklar).

Hinweise: Die 10 mg TAF sind auch einzusetzen bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol, Itraconazol. Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin, Johanniskraut, Tipranavir, Rifampicin und Rifabutin ist nicht empfohlen (TAF-Spiegel sinken!).

Bewertung: Zulassung im Mai 2016. TAF ist weniger nephrotoxisch als TDF (siehe Tenofovir), verursacht aber wohl mehr Gewichtszunahme. Hat seit dem Preisverfall der Truvada®-Generika ein Kostenproblem, ohne wohlbegründeten Antrag an die Krankenkasse drohen erhebliche Zuzahlungen! Zwei Dosierungen beachten, häufige Fehlerquelle. Auch HBV-wirksam.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 57

Dolutegravir

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche über 6 Jahre (mindestens 40 kg, dosisadaptiert), in Kombination mit anderen Substanzen. Dolutegravir ist in der Dosis von 50 mg Bestandteil folgender Präparate:

- Dovato® Tabletten 50 mg plus 300 mg 3TC
- Tivicay® Tabletten 50 mg (für Kinder auch 10 mg, 25 mg – nur noch bis 2024, außerdem 5 mg dispergierbare Tabletten zur Herstellung einer Suspension)
- Triumeq® Tabletten 50 mg plus 300 mg 3TC + 600 mg Abacavir
- Juluca® Tabletten 50 mg plus 25 mg Rilpivirin

Dosis: 1 x 1 Tablette zu 50 mg täglich, mit oder ohne Mahlzeit (Juluca® zum Essen!). Zur Überwindung von Resistenzen oder bei bestimmter Komedikation (s.u.) Dosis auf zweimal täglich 50 mg erhöhen. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Die pädiatrische Dosis wird nach Körpergewicht dosiert.

Nebenwirkungen: ZNS-Symptome mit u.a. Schlafstörungen, Schwindel, Parästhesien führen in ca. 5 % zum Abbruch (häufiger als unter anderen INSTIs). Gelegentlich Kopfschmerzen, Übelkeit, Anstieg der Transaminasen und CK. Gewichtszunahme (Mechanismus unklar).

Hinweise: In Kombination mit Efavirenz, Nevirapin, Fosamprenavir, Tipranavir und Rifampicin sollten 2 x 50 mg Dolutegravir gegeben werden. Diese Kombinationen vermeiden, wenn die DTG-Dosis wegen Resistenzen ohnehin erhöht werden muss! Kombination mit Etravirin nur in Gegenwart geboosterter PIs. Nicht kombinieren mit Johanniskraut, Antiepileptika. Antazida nur deutlich zeitversetzt einnehmen. Metformin-Dosis evtl. reduzieren (Metformin-Spiegel steigen!)

Bewertung: War in 2014 der erste Integrasehemmer, der ohne Booster auskommt und trotzdem einmal täglich gegeben werden kann. Universal und flexibel in verschiedenen Fixkombinationen bzw. dualen Therapien einsetzbar, meist gut verträglich, wenig Interaktionen, hohe Resistenzbarriere.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 82

Doravirin

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren (mindestens 35 kg), ohne Resistenzen gegen NNRTIs.

- Pifeltro® Filmtabletten zu 100 mg (N2:30)
- Delstrigo® Filmtabletten: 100 mg Doravirin + 300 mg TDF + 300 mg 3TC

Dosis: täglich 1 x 100 mg unabhängig von Mahlzeiten.

Nebenwirkungen: Relativ gut verträglich, weniger ZNS-Symptome (Schwindel, Schlafstörungen) als unter Efavirenz. Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, auch Exanthem/Rash eher selten. Zur Fixkombination siehe auch Tenofovir.

Hinweise: Kontraindiziert sind starke Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut. Kombination mit PPIs dagegen möglich. Keine Daten für Schwangerschaft. Doravirin kann mit allen antiretroviralen Medikamenten ohne Dosisanpassung kombiniert werden. Die Kombinationstabletten sind relativ groß.

Bewertung: Neuer NNRTI, der einige Schwächen dieser Substanzgruppe abgelegt hat. Relativ hohe Resistenzbarriere, keine Nahrungsrestriktionen, Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen und PPIs möglich.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 66

Dovato®

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion, Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (mindestens 40 kg), ohne Resistenzen gegen INSTIs und 3TC.

- Dovato® Filmtabletten: 300 mg 3TC + 50 mg Dolutegravir

Dosis: Eine Tablette täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. Ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min vermeiden, hier besser die Einzelsubstanzen verwenden und individuell dosieren.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich, siehe dazu auch die Einzelsubstanzen. Gelegentlich Schlafstörungen unter Dolutegravir möglich.

Hinweise: Bei INSTI-Resistenzen und in Salvage-Regimen mit Efavirenz, Etravirin, Nevirapin und Tipranavir eher vermeiden (Dolutegravir müsste hier auf BID verdoppelt werden). Dies gilt u.a. auch für Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut. Bei mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen. Vorsicht mit Metformin (Dosis ggf. reduzieren). In der Primärtherapie nur bei Menschen ohne Hepatitis B, mit weniger als 500.000 Kopien/ml und mehr als 200 CD4-Zellen/µl.

Bewertung: War 2019 das erste duale Regime für therapienaive PatientInnen. Auch bei Vorbehandelten mit Dreifachkombinationen gleichwertig, hohe Resistenzbarriere. Vorsicht bei aktiver Hepatitis B (3TC alleine reicht nicht).

Doxorubicin (liposomal)

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: u.a. AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom mit <200 CD4-Zellen/µl und ausgedehnter mukokutaner oder viszeraler Beteiligung.

- Caelyx® Durchstechflaschen mit 10 ml (20 mg) und 25 ml (50 mg)

Dosis: 20 mg/m² i.v. in 250 ml 5 % Glukose über 30 min, alle 2–3 Wochen.

Nebenwirkungen: Kardiomyopathie. Myelosuppression und Stomatitis (selten schwer), palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPED, Hand-Fuß-Syndrom), Therapie: Kühlung der betroffenen Stellen. Cave Paravasate (nie s.c./i.m./Bolusgabe!)

Hinweise: Kontraindiziert bei schwerer Knochenmarksdepression (Neutrophile <1.000/µl, Thrombozyten <50.000/µl), Kardiomyopathie, Vortherapie mit Anthrazyklindosen oberhalb der Kumulativdosis. EKG und Herzecho (EF?) vor und während Therapie, ab Kumulativdosis von 450 mg/m² vor jedem Zyklus. Die PPED wird durch Schwitzen, Reibung gefördert – keine engen Handschuhe, Sonne, langes Duschen. Gekühlte Getränke sind günstig! Detaillierte Hinweise für Dosismodifikation bei PPED in der Fachinformation. Die Substanz ist teuer.

Dutrebis® siehe Raltegravir

Edurant® siehe Rilpivirin

Efavirenz

Hersteller: BMS (Sustiva®); MSD (Stocrin®); Gilead/BMS/MSD (Atripla®). Auch Generika verfügbar.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

- Sustiva® Filmtabletten zu 600 mg (N2:30) (Generika)
- Sustiva® Hartkapseln zu 50 mg (N3:30), 100 mg (N:30), 200 mg (N3:90)
- Sustiva® Lösung zum Einnehmen (30 mg/ml, N1:180 ml = 5,4 g)
- Atripla® Filmtabletten zu 600 mg plus 200 mg FTC + 300 mg Tenofovir DF

Dosis: täglich 600 mg kurz vor dem Schlafengehen, auf leeren Magen. Dosisanpassung bei Kindern/Jugendlichen unter 40 kg siehe *Pädiatrie*-Kapitel.

Nebenwirkungen: ZNS-Symptome in den ersten Wochen häufig: Alpträume, Verwirrtheit, Schwindel, Benommenheit, Depression, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit, Depersonalisationsgefühle. Auch Exanthem (15 %) in den ersten Wochen, meist milde, meist Weiterbehandlung möglich. Erhöhung der Leber- und Gallenwerte (yGT). Dyslipidämie, gelegentlich schmerzhafte Gynäkomastie.

Hinweise: Kontraindiziert in der Schwangerschaft. Vorsicht deshalb bei Frauen in gebärfähigem Alter, etwaigen Kinderwunsch ansprechen! Keine Einnahme zu fettreichen Mahlzeiten (evtl. höhere Absorption und Nebenwirkungen). Kontraindiziert sind die gleichzeitige Gabe von Ergotaminen, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Terfenadin und Triazolam. Keine Kombination mit der Pille. Bei Kombination mit Rifampicin Efavirenz auf 800 mg erhöhen, bei Kombination mit Rifabutin die Rifabutin-Dosis um 50 % erhöhen. Bei Kombination Dosiserhöhungen von Darunavir (2 x 600 mg BID) und Maraviroc (2 x 600 mg, wenn kein geboosterter PI gegeben wird). Kombination mit Atazanavir nicht empfohlen.

Bewertung: Lange viel verordneter NNRTI, aufgrund der ZNS-Nebenwirkungen kaum noch eingesetzt. In der Primärtherapie nur noch bei gleichzeitiger TB-Therapie zu erwägen. Günstige Generika verfügbar.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 66

Elbasvir siehe Zepatier®

Elvitegravir

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene ohne Integrase-Resistenzen. Elvitegravir ist Bestandteil folgender Filmtabletten:

- Vitekta® mit 85 oder 150 mg Elvitegravir (in D nicht vermarktet)
- Stribild® mit 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 300 mg TDF
- Genvoya® mit 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 10 mg TAF

Dosis: Jeweils zu einer Mahlzeit, unzerkaut. Die Einzelsubstanz Elvitegravir (EU Zulassung, in Deutschland nicht vermarktet) unterschiedlich dosieren: Entweder 85 mg (bei Atazanavir/r, Lopinavir/r) oder 150 mg (Darunavir/r 600/100 BID, Fosamprenavir/r). Einmal täglich, bei PIs mit der ersten Gabe am Tag.

Nebenwirkungen: Gut verträglich, am ehesten Übelkeit, Diarrhoen, Kopfschmerzen. Die Nephrotoxizität vor allem bei Stribild® und Genvoya® zu beachten (siehe dort). Wohl auch Gewichtszunahme.

Hinweise, Interaktionen: Elvitegravir wird u.a. durch CYP3A metabolisiert. Keine Kombination mit Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut. Vorsicht auch mit Efavirenz und Nevirapin! Die Plasmakonzentration wird durch Atazanavir und Darunavir stark erhöht, deswegen Dosisreduktion (s.o.).

Bewertung: Integrase-Hemmer, der geboostert werden muss. Breite Kreuzresistenzen mit Raltegravir. Die Einzelsubstanz ist ohne Bedeutung, die FDCs Stribild® und Genvoya® werden wegen der Interaktions-Probleme kaum noch initiiert.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 83

Emtricitabin (FTC)

Hersteller: Gilead Sciences (Kooperationen u.a. mit Janssen), Generika.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

Emtriva® Hartkapseln: 200 mg FTC, Lösung: 10 mg FTC pro ml (N2:170 ml)

Mit jeweils 200 mg Bestandteil folgender Kombinationspräparate (Filmtabletten)

- Descovy®: plus 10 oder 25 mg TAF
- Truvada®: plus 300 mg Tenofovir DF (TDF), Generika!

Mit jeweils 200 mg Bestandteil folgender STRs/Fixkombinationen (Filmtabletten)

- Atripla®: plus 300 mg TDF + 600 mg Efavirenz (Generika)
- Biktarvy®: plus 25 mg TAF + 50 mg Bictegravir
- Eviplera®: plus 300 mg TDF + 25 mg Rilpivirin
- Genvoya®: plus 10 mg TAF + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicistat
- Odefsey®: plus 25 mg TAF + 25 mg Rilpivirin
- Stribild®: plus 300 mg TDF + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicistat
- Symtuza®: plus 10 mg TAF + 800 mg Darunavir + 150 mg Cobicistat

Dosis: täglich 1 x 200 mg. Bei verminderter Kreatinin-Clearance Einzelpräparat verwenden, Dosis wie folgt: Bei GFR 30–49 ml/min jeweils 200 mg alle 2 Tage, 15–20 ml/min alle 3 Tage, unter 14 ml/min oder Dialyse alle 4 Tage.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Hautausschlag. Möglicherweise auch Hyperpigmentationen.

Hinweise, Bewertung: Gut verträgliches Cytidin-Analogon, das biochemisch und im Resistenzspektrum 3TC ähnelt, allerdings eine längere Halbwertszeit hat. Bestandteil diverser Kombinationspräparate, das Einzelpräparat hat keine Bedeutung. Generika bei einigen Präparaten verfügbar.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 55

Emtriva® siehe Emtricitabin

Enfuvirtide siehe T-20

Epivir® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Epclusa®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, alle Genotypen. In bestimmten Situationen mit Ribavirin kombinieren (siehe *Hepatitis*-Kapitel).

• Epclusa® Filmtabl.: 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir

Dosis: Täglich 1 x 1 Tablette, unabhängig von Nahrungsaufnahme. Keine Dosisanpassung bei leichter/mittelgradiger Niereninsuffizienz oder bei moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung.

Nebenwirkungen: Gut verträglich, Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, kaum häufiger als unter Placebo.

Hinweise: 12 Wochen (bei kompensierter Zirrhose und GT3 mit zusätzlich Ribavirin). Nicht kombinieren mit Efavirenz, Etravirin, Nevirapin (Verringerung der Velpatasvir-Konzentration), Johanniskraut. Zeitlicher Abstand zu PPIs einhalten. Kombination mit geboosterten PIs möglich.

Bewertung: Im Juli 2016 zugelassene Kombination (aus NS5A Inhibitor und Polymeraseinhibitor) für die chronische Hepatitis C. Pangenotypisch wirksam, erstes Single-Tablet-Regime auch bei Genotyp 3. Ähnliche Wirksamkeit und Sicherheitsprofil wie Harvoni®, allerdings ebenso hohe Kosten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 410

Ethambutol

Hersteller: u.a. Riemser, Fatol.

Zulassung und Indikation: Tuberkulose und MAC-Infektionen, immer in Kombinationen!

• EMB-Fatol® Filmtbl. mit 100 mg, 250 mg, 400 mg und 500 mg (N2:50; N3:100)
• EMB-Fatol® Injektionslösung mit 1 g in 10 ml (N2:10)
• Myambutol® Filmtabletten mit 400 mg (N2:50; N3:100)
• Myambutol® Injektionslsg. mit 400 mg/4 ml (N2:10) und 1000 mg/10 ml (N2:5)

Dosis: Täglich 15 bis 25 mg/kg (maximal 2 g), meist 1 x 3 Tabletten zu 400 mg. Nur in Kombinationstherapien. Dosisreduktion bei einer Kreatinin-Clearance unter 75 ml/min auf 15 mg/kg, unter 40 ml/min auf 15 mg/kg jeden zweiten Tag. Ab einer GFR von 30 ml/min individuell, Spiegelbestimmungen.

Nebenwirkungen: Die Optikusneuritis mit Visusstörungen (Abnahme der Sehkraft, Gesichtsfeldeinschränkungen und Ausfall des Farbsinnes im Rot-Grün-Bereich) ist reversibel, wenn Ethambutol sofort abgesetzt wird. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel. Pruritus, Gelenkschmerzen, erhöhte Serum-Harnsäurespiegel (akute Gichtanfälle möglich!), abnorme Leberfunktionstests.

Hinweise: Ethambutol ist kontraindiziert bei vorbestehender Schädigung des Nervus opticus. Augenärztliche Untersuchung vor Therapiebeginn und danach in 4-wöchigen Abständen (Farbsehen, Gesichtsfeld, Sehschärfe). Bei Auftreten medikamentös bedingter Sehstörungen ist das Präparat sofort abzusetzen, um eine Optikusatrophie zu vermeiden. Leberwerte, Harnsäure monatlich kontrollieren.

Etravirin

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren. Nur in ART-Kombinationen, die einen geboosterten PI enthalten.

• Intelence® Tabletten zu 200 mg (N2:60), 100 mg (N3:120) und 25 mg für Kinder

Dosis: 2 x 200 mg (2 x 1 Pille) nach einer Mahlzeit.

Nebenwirkungen: Meist milder Hautausschlag („Rash") in der zweiten Woche, selten Übelkeit. Bei milder Ausprägung kann meist weiterbehandelt werden. Bei schwerem Exanthem sofort absetzen, Einzelfälle von TEN und DRESS-Syndrom.

Hinweise: Die Tabletten sind in Wasser auflösbar. Etravirin ist ein Substrat des CYP P450-Enzymsystems, gleichzeitig aber auch ein Induktor von CYP3A4 und ein Inhibitor von CYP2C9 – somit sind zahlreiche Interaktionen zu erwarten. Nicht kombinieren mit Atazanavir, Tipranavir, anderen NNRTIs. Zu vermeiden sind auch Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut.

Bewertung: Der erste Zweitgenerations-NNRTI, der 2008 für vorbehandelte PatientInnen zugelassen wurde. Gut verträglich und wirksam gegen NNRTI-resistente Viren (K103N!). Immer mit einem geboostertem PI (Darunavir!) kombinieren.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 67

Eviplera® (USA: Complera®)

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene (wenn unbehandelt, nur bei weniger als 100.000 HIV-RNA-Kopien/ml).

• Eviplera® Filmtbl.: 200 mg FTC + 300 mg TDF + 25 mg Rilpivirin (N2:30)

Dosis: täglich 1 x 1 Tablette, unbedingt zu einer Mahlzeit (mind. 400 Kalorien), um die ausreichende Resorption zu erreichen. Bei Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min nicht verwenden.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Rash (siehe Rilpivirin). Gelegentlich Übelkeit. Besser verträglich als Efavirenz, allerdings kommen ZNS-Störungen durchaus auch vor (Depressionen). Zu renalen Funktionsstörungen siehe Tenofovir.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, verschiedenen Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), PPIs, Johanniskraut (Rilpivirin-Spiegel sinken). Zeitlichen Abstand halten zu H2-Antagonisten und Antazida. Aufgrund des erhöhten Resistenzrisikos nicht bei hoher Viruslast.

Bewertung: Wurde in 2011 als zweites Single-Tablet-Regime zugelassen. Bei hoher Viruslast vermeiden, immer auf ausreichende Resorption achten (Mahlzeit! Keine PPIs!). Wurde seit 2016 meist durch Odefsey® (TAF statt TDF) ersetzt.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 183

Evotaz® siehe Atazanavir oder Cobicistat

Exviera® – spielt in der Hepatitis C keine Rolle mehr

Fluconazol

Hersteller: Pfizer, diverse andere Firmen, daher viele Handelsnamen, darunter Diflucan®, Fluconazol CT®/Stada, oder Flucobeta®.

Zulassung und Indikation: Candidosen, Kryptokokkose, einige seltene Mykosen.

- Fluconazol Kapseln® mit 50 mg, 100 mg, 200 mg (N1:20; N2:50; N3:100)
- Diflucan Saft® mit 50 mg pro 10 ml (N1:150 ml), Trockensaft mit 50 mg in 5 ml
- Fluconazol ratiopharm® Infusionsfl. mit 100, 200 und 400 mg (jeweils: N1:5)

Dosis: Bei oropharyngealer Candidose täglich oral 1 x 100 mg, bei Soor-Ösophagitis 1 x 200 mg für 7-10 Tage. Am ersten Tag die doppelte Dosis. Bei Persistenz nach 10 Tagen Versuch mit höherer Dosis (bis 800 mg täglich) möglich.
Kryptokokken-Meningitis: Initial täglich 400–800 mg, kombiniert mit Flucytosin und Amphotericin B. Nach der Akutbehandlung (6 Wochen) täglich 200 mg. Dosis auf 50 % (25 %) reduzieren bei Kreatinin-Clearance von 10–50 ml/min (<10).

Nebenwirkungen: selten gastrointestinale Beschwerden und Transaminasen-erhöhungen. Reversible Alopezie in etwa 10 % bei Dosierungen über 400 mg/Tag.

Hinweise: Keine Wirkung gegen *C. krusei*, Aspergillen. Bei *C. glabrata* höher dosieren. Reduzierte Fluconazolspiegel mit Rifabutin/Rifampicin. Fluconazol erhöht die Spiegel von Rifabutin, Atovaquon, Clarithromycin, Theophyllin, Opiaten, Marcumar, Benzodiazepinen, Cyclosporin, Antikonvulsiva, AZT.

Bewertung: Mittel der Wahl bei Candidosen und zur Sekundärprophylaxe der Kryptokokkose (auch Akuttherapie). Die Tabletten werden gut resorbiert, Infusionen nur bei mangelnder Adhärenz/Resorption, schwerer Mukositis sinnvoll.

Fortovase® siehe Saquinavir

Fosamprenavir

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline).

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene und Kinder ab 6 Jahre, sowohl therapienaive als auch vorbehandelt.

- Telzir® Filmtabletten mit 700 mg (N3:60) (USA: Lexiva®)
- Telzir® Suspension mit 50 mg/ml (225 ml Flasche = N1)

Dosis: 2 x 700 mg + 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2 Pillen), unabhängig von einer Mahlzeit. Andere Dosierungen sind in Europa nicht zugelassen.

Nebenwirkungen: am häufigsten Diarrhoen. Seltener Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag (bis 20 %). Selten Stevens-Johnson-Syndrom (<1 %).

Hinweise, Bewertung: Zahlreiche Interaktionen! Kontraindiziert sind u.a. Midazolam, Ergotamin, Flecainid, Propafenon, Rifampicin, Johanniskraut, Simvastatin, Carbamazepin. Lebensbedrohliche Interaktionen möglich bei Amiodaron, Lidocain, trizyklischen Antidepressiva und Chinidin.

Bewertung: Früher viel verwendeter PI, der aufgrund der Diarrhoen und der zweimal täglichen Gabe keine Rolle mehr spielt. Der Vertrieb wird voraussichtlich 2024 eingestellt werden.

Foscarnet

Hersteller: AstraZeneca.

Zulassung und Indikation: Reservemittel für die Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis. Schwere, Aciclovir-resistente Herpes- oder Varizella-Zoster-Infektionen.

• Foscavir® Infusionsflaschen zu 250 ml mit 24 mg/ml (N1:3, N3:10)

Dosis: Während der Induktionstherapie (2–3 Wochen) der CMV-Retinitis täglich 2 x 90 mg/kg i.v. über mindestens 2 Stunden. Erhaltungstherapie: täglich 1 x 90-120 mg/kg über 2 Stunden. HSV- und VZV: 2 x 60 mg/kg i.v. für 2 Wochen.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Meist reversibel nach Absetzen. Elektrolytverschiebungen (Hypokalzämie, Hypokaliämie) ebenfalls häufig. Seltener Anämie, Neutropenie, Fieber, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe. Oft schmerzhafte Penis-Ulzera (Waschen nach jedem Wasserlassen!)

Hinweise, Bewertung: Hydratation! Mindestens 2,5 Liter täglich. Um Hypokalzämien zu vermeiden, unmittelbar vor der Infusion eine Ampulle 10 %ige Kalzium-Lösung in 100 ml 5 %iger Glucose infundieren. Vor oder nach der Gabe 500–1000 ml 5 %ige Glucose geben. Infusionen nicht mischen. Anfangs 3 x/Woche Kontrolle von Na, K, Ca, Kreatinin, Blutbild.
Nicht mit anderen nephrotoxischen Substanzen kombinieren, bei Niereninsuffizienz Dosis anpassen.

Fostemsavir

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: In Europa zugelassen „für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht".

• Rukobia® Retardtabletten zu 600 mg

Dosis: Zweimal täglich eine Tablette, mit oder ohne Mahlzeit. Keine Dosisanpassungen bei Nieren- oder Leberinsuffizienz notwendig.

Nebenwirkungen: In den bisherigen Studien gut verträglich. Selten Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, meist milde. CK- und GPT-Erhöhungen.

Hinweise: Keine Erfahrungen in der Schwangerschaft. Keine Kombination mit starken Enzym-Induktoren wie Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, Mitotan, Enzalutamid und Johanniskraut, auch nicht Elbasvir/Grazoprevir. Die TAF-Dosis sollte 10 mg betragen.

Bewertung: Mit seiner Zulassung 2021 der erste orale Attachment-Inhibitor auf dem Markt. Wichtige, gut verträgliche Option bei multiresistenten Viren. Sehr limitierte Indikation.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 90

Fuzeon® siehe T-20

Ganciclovir

Original-Hersteller: Hoffmann-La Roche. Generika.

Zulassung und Indikation: CMV-Retinitis.

• Cymeven® Injektionsflaschen mit 500 mg (N1:1).

Dosierung: Akuttherapie bei normaler Nierenfunktion: Täglich 2 x 5 mg/kg als i.v. Infusion über eine Stunde. Therapiedauer: 14 bis 21 Tage. Erhaltungstherapie: Täglich 1 x 6 mg/kg i.v. an 5 Tagen der Woche.

Nebenwirkungen: Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie sind dosislimitierend. Seltener Übelkeit, Erbrechen. Zentralnervöse Beschwerden wie Verwirrtheit.

Hinweise: Alle zwei Tage Blutbildkontrolle. Absetzen bei Neutrophilen unter 500/µl (ggf. G-CSF). Kontraindikation bei Neutropenie <500/µl, Thrombozytopenie <25.000/µl sowie gleichzeitiger Chemotherapie. Vorsicht mit AZT und DDI (erhöhte Toxizität!). Teratogen. Bei Nierenfunktionseinschränkung Dosis anpassen.

Bewertung: Wird oft bei akut visusbedrohenden Läsionen dem oralen Valganciclovir vorgezogen, Einsatz sonst nur noch in Ausnahmefällen.

Genvoya®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre (35 kg) ohne Resistenzmutationen.

• Genvoya® Filmtabletten mit 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 10 mg Tenofovir AF (N1:30, auch Umkartons mit 90 Filmtabletten)

Dosis: Eine Tablette täglich, zum Essen, unzerkaut.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich, am ehesten Kopfschmerzen, Diarrhoen. Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann dadurch leichte Nierenfunktionsstörung vortäuschen. Gewichtszunahme (Mechanismus unklar).

Interaktionen: Kann bis zu einer GFR bis 30 ml/min gegeben werden (darunter absetzen!), das bei Stribild® strikte Nieren-Monitoring ist nicht erforderlich. Cobicistat ist allerdings ein starker CYP3A-Inhibitor. Zu vermeiden sind diverse Substanzen wie Lovastatin, Simvastatin, Midazolam, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut. Keine anderen antiretroviralen Substanzen. Abstand von 4 Stunden zu Antazida, Multivitaminpräparaten. Niedrige Dosen wählen für Azole, Rifabutin, Calciumantagonisten, PDE-5-Hemmer.

Hinweise, Bewertung: Im Januar 2016 die erste TAF-haltige Kombination, hat das TDF-haltige (sonst gleiche) Stribild® ersetzt. Problem bleibt der Booster (Interaktionen), hat deswegen zuletzt deutlich an Bedeutung verloren.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 83

Glecaprevir siehe Maviret®

Grazoprevir siehe Zepatier®

Harvoni®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Fixdosiskombination aus dem NS5B-Polymerase-inhibitor Sofosbuvir und dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir, bei den Genotypen 1, 4, 5, 6 üblicherweise für 12 Wochen. Bei therapienaiven PatientInnen mit GT1 ohne Zirrhose und niedriger Viruslast sind auch 8 Wochen möglich.

• Harvoni® Filmtabletten mit 400 mg Sofosbuvir and 90 mg Ledipasvir

Dosis: 1 x 1 Tablette täglich, unabhängig von Mahlzeiten. Keine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen bis zu einer GFR von 30 ml/min, darunter vermeiden.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nausea (meist mild).

Hinweise, Interaktionen: Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron. Sofosbuvir und Ledipasvir werden nicht vom Cytochrom-P450-System metabolisiert und können mit den meisten ART-Regimen kombiniert werden. Tenofovir-Spiegel können bei geboosterten Regimen steigen. Starke intestinale P-gp-Induktoren wie Carbamazepin, Johanniskraut oder Rifampicin vermeiden.

Bewertung: Gut verträgliche Fixkombination, die vor allem bei Genotyp 1 und 4 sehr gut wirksam ist. Wenig Interaktionen mit ART. Wie alle DAAs teuer, weitgehend von pangenotypischen DAAs verdrängt.

HIVID® siehe DDC – nicht mehr auf dem Markt

Ibalizumab

Hersteller: TaiMed Biologics (zusammen mit Theratechnologies)

Zulassung und Indikation: Reservemittel für „Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann".

Dosis: Aufsättigungs-Dosis von 2.000 mg i.v. (10 Ampullen) über mindestens 30 min, gefolgt von einer Erhaltungsdosis 800 mg (4 Ampullen) über mindestens 15 min alle 2 Wochen, nach Auflösung in jeweils 250 ml NaCl. Keine Daten zu Leber- und Niereninsuffizienz, Gabe aber wahrscheinlich möglich.

Nebenwirkungen: Begrenzte Erfahrungen mit wenigen Hundert Personen. Am häufigsten Diarrhoe, Schwindel, Übelkeit und Hautausschlag. Infusionsreaktionen: Nach der Loading-Dosis eine Stunde überwachen, Erhaltungsgaben bei guter Verträglichkeit über 15 min möglich.

Hinweise, Bewertung: Ampullen sollten im Kühlschrank gelagert werden (2–8 Grad). Aufgelöstes Präparat kann bei Raumtemperatur maximal 4 Stunden, im Kühlschrank maximal 24 Stunden aufbewahrt werden. Bei Verzögerung der Erhaltungsgabe um mindestens 3 Tage ist eine erneute Aufsättigung notwendig. Keine Daten zu Interaktionen, diese sind allerdings eher unwahrscheinlich.

Bewertung: Monoklonaler Antikörper gegen CD4, muss alle 2 Wochen infundiert werden. Enge Indikation, sehr teuer, seit 2022 in Europa nicht mehr vertrieben, nur noch als Import verfügbar.

Indinavir – Ende 2019 vom Markt genommener PI

Intelence® siehe Etravirin

Interferon alpha 2a/2b

Hersteller: Essex (Interferon **α-2b** als Intron A®, pegyliert auch als PegIntron®) und Roche, inzwischen zr pharma& (pegyliert als Pegasys®).

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C (IFN α-2b und IFN α-2a), chronische Hepatitis B (nur α-2a). Wirksam auch beim Kaposi-Sarkom (KS) und >250 CD4-Zellen /µl, aber keine offizielle Zulassung.

- PegIntron®: Injektoren mit 50, 80, 100, 120, 150 µg in 0,5 ml (N1:4, N2:12)
- Pegasys®: Fertigspritzen mit 135, 180 µg (N1:4, N2:12)
- Intron A®: Pens mit 18, 30, 60 Mio. IE (N1:2, N2:8)

Dosis: PegIntron® 1,5 µg/kg 1 x pro Woche. Pegasys® 180 µg 1 x pro Woche. Standard-Interferon: 6 Millionen Einheiten 3 x pro Woche. Dauer bei KS je nach Erfolg, bei HCV durch die DAAs weitgehend verdrängt. Subkutane Gabe!

Nebenwirkungen: Fieber, Muskelschmerzen. Depression (Suizidalität!), Abgeschlagenheit, Schlaf- und Persönlichkeitsstörungen. Anämie, Thrombopenie und Leukopenie. Autoimmunthyreoiditis. Reversibler Haarausfall.

Hinweise, Bewertung: Grippeähnliche Symptome einige Stunden nach der Gabe, werden durch Paracetamol gemildert. Kontraindikationen sind schwere Herz-, Leber-, Schilddrüsen oder Nierenfunktionsstörungen, Knochenmarkschädigung, ZNS-Erkrankungen (z. B. Anfallsleiden, Depressionen). Blutbild zunächst alle zwei Wochen kontrollieren, später monatlich. TSH alle drei Monate. Interferone müssen im Kühlschrank gelagert werden. Auch antiretrovirale Wirkung.

Bewertung: Bei Hepatitis C obsolet. Für KS und multiresistenter HIV-Infektion in Einzelfällen noch sinnvoll, aber nebenwirkungsreicher Off-Lable-Use.

Invirase® siehe Saquinavir

Isentress® siehe Raltegravir

Isoniazid

Hersteller: diverse, deshalb viele Handelsnamen.

Zulassung und Indikation: Kombinationsbehandlung der Tuberkulose. Prophylaktische Behandlung bei Tuberkulinkonversion.

- Isozid comp® Filmtabletten mit 200, 300, 400 mg INH und 40, 60, 80 mg Vitamin B6 (Pyridoxin-HCl) (N2:50, N3:100)
- Auch in diversen Kombinationspräparaten (siehe Rifampicin)

Dosis: Täglich 1 x 200 bis 300 mg (4 bis 5 mg/kg, maximal 300 mg) oral, nur in schweren Fällen i.v. während der ersten beiden Therapiewochen. Zur Prophylaxe von peripheren Neuropathien einmal täglich 100 mg Pyridoxin oral. Bei Kindern: Täglich 1 x 6 (bis 10) mg/kg, maximal 300 mg.

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis, häufiger bei Älteren, bei Leberer-krankungen und Alkoholabusus. Cave periphere Neuropathie! INH dann absetzen und mehrere Wochen Pyridoxin und Vitamin B12. Psychosen, ZNS-Symptome. Fieber, Ausschlag, Übelkeit/Erbrechen, Panzytopenien.

Hinweise: Kontraindikationen sind akute Hepatitis sowie die Anamnese einer INH-induzierten Hepatopathie bzw. ausgeprägter fieberhafter Reaktionen, ferner periphere Neuropathie, Makrohämaturie. Immer kombinieren mit Vitamin B6.

Diverse Interaktionen mit Barbituraten, Cycloserin, Theophyllin, Phenytoin und Rifampicin, deren Dosis wegen ZNS-Störungen gegebenenfalls reduziert werden muss. Herabgesetzte Absorption bei gleichzeitiger Gabe Aluminium-haltiger Antazida. Vorsicht mit Alkohol.
Zunächst zweiwöchentlich Blutbild, Transaminasen (TA), Bilirubin, Nierenfunktion kontrollieren. Isoniazid absetzen bei TA-Anstieg auf über das 3-fache des Ausgangswertes und Symptomen; bei Anstiegen um das 5-fache auch ohne Symptome.

Itraconazol

Hersteller: Diverse, deswegen diverse Handelsnamen.

Zulassung und Indikation: Histoplasmose, Aspergillose, resistente Candida-Infektionen (2. Wahl). Auch bei Derma/Nagelmykosen.

- Sempera Kapseln® à 100 mg (N1:15; N2:30)
- Sempera Liquid® Saft à 10 mg/ml (150 ml)

Dosis: Fluconazol-resistente Candidosen: 1-2 x 100 mg (bis 2 x 200 mg) täglich, am besten als Saft. Histoplasmose, Aspergillose täglich 2 x 200 mg/Tag.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Schwindel. Toxische Hepatitis.

Hinweise: Um die Resorption zu erhöhen, sind die Kapseln unmittelbar nach einer vollen Mahlzeit einzunehmen. Keine gleichzeitige Gabe mit H2-Blockern, Antazida, Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Simvastatin, Lovastatin und INH (senken die Bioverfügbarkeit von Itraconazol). Itraconazol erhöht die Serumspiegel von Cyclosporin, Kalzium-Antagonisten, Digoxin, Lovastatin, Simvastatin und Indinavir. Negativ inotroper Effekt, nicht bei Herzinsuffizienz einsetzen.

Bewertung: Spielt aufgrund zahlreicher Interaktionen und unsicherer Plasmaspiegel kaum noch eine Rolle. Im Gegensatz zu Fluconazol wirkt es jedoch bei vielen Non-Albicans-Stämmen, Aspergillen, Histoplasmose.

Juluca®

Hersteller: ViiV Healthcare (gemeinsamer Vertrieb mit Janssen-Cilag).

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene unter stabiler, virologisch erfolgreicher ART (mindestens 6 Monate), ohne vorheriges Behandlungsversagen bzw. Resistenzen gegenüber Rilpivirin oder Dolutegravir.

- Juluca® Filmtabletten mit 50 mg Dolutegravir plus 25 mg Rilpivirin

Dosis: Täglich 1 Tablette, unzerkaut, zu einer Mahlzeit. Keine Dosisanpassung bis zu einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min, Gabe auch bei milder bis moderater Leberfunktionsstörung möglich.

Nebenwirkungen: In den SWORD-Studien bei Umstellung vorwiegend leicht bzw. moderat, selten zum Abbruch führend. Hauptsächlich gastrointestinal und neuropsychiatrisch (siehe auch bei den Einzelsubstanzen).

Hinweise, Interaktionen: Keine gleichzeitige Gabe u.a. mit PPIs (siehe auch Rilpivirin), einigen Antikonvulsiva (Carbamazepin), Johanniskraut, Rifampicin. Bei Kombination mit Rifabutin wird eine zusätzliche Einnahme von 25 mg Rilpivirin empfohlen. Vorsicht mit Metformin (Maximaldosis 1000 mg). Personen mit Hepatitis B können Rebounds zeigen, da Juluca® keine HBV-wirksame Substanz enthält.

Bewertung: Erste NRTI-freie, duale „Erhaltungstherapie“ in Fixkombination, 2018 zugelassen. Die Indikationsbeschränkungen (nur bei „stabiler“ Vorbehandlung) und Nahrungsrestriktionen sind zu beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 213

Kaletra® siehe Lopinavir

Kivexa® (USA: Epzicom®)

Original-Hersteller: ViiV Healthcare. Generika verfügbar

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

• Kivexa® Filmtabletten mit 600 mg Abacavir plus 300 mg 3TC (N2:30, N3:3x30)

Dosis: Täglich 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR unter 50 ml/min) lieber Einzelsubstanzen geben, um die 3TC-Dosis anzupassen.

Nebenwirkungen: Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auf Abacavir (siehe dort!). Wohl leicht erhöhtes Myokardinfarktrisiko (Abacavir).

Hinweise, Bewertung: Früher viel verwendetes Kombinationspräparat, in letzter Zeit seltener eingesetzt. HLA-Testung obligat, wahrscheinlich prothrombogene Eigenschaften, bei kardiovaskulärem Risiko daher mit Vorsicht einzusetzen. Siehe sonst auch unter 3TC und Abacavir.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 59

Lamivudin® siehe 3TC (am Anfang des Medikamententeils)

Ledipasvir siehe Harvoni®

Lenacapavir

Hersteller: Gilead.

Zulassung und Indikation: Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, bei denen sonst kein supprimierendes ART-Regime zusammengestellt werden kann.

• Sunlenca® Durchstechflasche (463,5 mg Lenacapavir in 1,5 ml)
• Sunlenca® Tabletten 300 mg

Dosis: An Tag 1 und 2 jeweils 600 mg als Tabletten, an Tag 8 dann 300 mg als Tablette, jeweils unabhängig von einer Mahlzeit. An Tag 15 dann 927 mg als subkutane, abdominale Injektion (2 x 1,5 ml-Injektionen). Weiter alle 6 Monate 927 mg (± 2 Wochen). Bis zu einer GFR von 15 ml/min keine Dosisanpassung.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich. Schmerzen, Schwellungen an den Einstichstellen sehr häufig, führen nur selten zum Abbruch. Mediane Dauer 6 Tage. Knötchen und Indurationen können allerdings Monate bestehen. Auch Übelkeit.

Hinweise, Interaktionen: Lenacapavir ist ein Substrat von CYP3A, P-gp und UGT1A1. Keine gleichzeitige Gabe Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut. Auch nicht mit Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Atazanavir/c oder Tipranavir/r! Steroide niedrig dosieren, ebenso Simvastatin.

Bewertung: In 2022 der erste Kapsidinhibitor, sechsmonatig subkutane Injektionen. Wichtige neue Option bei Multiresistenz, enge Indikation.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 98

Lopinavir

Original-Hersteller: AbbVie. Generika verfügbar

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion, Erwachsene und Kinder über 2 Jahre.

- Kaletra® Filmtabletten mit 200 mg Lopinavir + 50 mg Ritonavir (N1:120)
- Kaletra® Filmtabletten mit 100 mg Lopinavir + 25 mg Ritonavir (N1:60)
- Kaletra® Lösung mit 80 mg Lopinavir + 20 mg Ritonavir pro ml (N2:300 ml)

Dosis: 1 x 4 Tabletten (800 mg Lopinavir/200 mg Ritonavir) unabhängig von den Mahlzeiten. Bei PI-Resistenzen besser 2 x 2 Tabletten. Die Tabletten zu 100 mg wurden für Kinder entwickelt (auch als Aluvia®). In Kombination mit Efavirenz (wohl auch Nevirapin) muss die Dosis auf 2 x 500/125 erhöht werden.

Nebenwirkungen: Vor allem Diarrhoen, Übelkeit, Dyslipidämien. Seltener Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen.

Hinweise: Die Lösung enthält Ethanol und sollte im Kühlschrank aufbewahrt werden. Zahlreiche Interaktionen! Kontraindiziert sind Medikamente, die CYP3A- oder CYP2D6-vermittelt metabolisiert werden: u.a. Flecainid, Propafenon, Terfenadin, Ergotamine, Cisaprid, Midazolam. Rifampicin und Johanniskraut reduzieren die Wirksamkeit. Cave Simvastatin, Carbamazepin, Phenobarbital, oder Sildenafil (Blutdruckabfall), Amiodaron, Marcumar, Lidocain, trizyklische Antidepressiva, Cyclosporin, Tacrolimus. Spiegelbestimmungen bei eingeschränkter Leberfunktion.

Bewertung: Früher viel verwendeter PI, aufgrund seiner Nebenwirkungen (Diarrhoen und Dyslipidämien), Interaktionen und Pillenzahl kaum noch eingesetzt.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 75

Maraviroc

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte Erwachsene mit CCR5-tropem HIV (in den USA auch therapienaive). Auch Kinder ab 2 Jahre (mindestens 10 kg KG).

- Celsentri® Tabletten mit 150 mg und 300 mg (25 mg und 75 mg für Kinder)
- Celsentri® Lösung mit 20 mg/ml

Dosis: Zweimal täglich 300 mg unabhängig von Nahrungsaufnahme (bei Kindern wird nach Körpergewicht dosiert). Je nach begleitender ART Dosisanpassungen:

Medikament	Maraviroc-Dosis
Doravirin, Tenofovir, andere NRTIs, Dolutegravir, Fostemsavir	2 x 300 mg
Efavirenz (oder Rifampicin **ohne** gleichzeitige PI oder andere starke CYP3A4-Inhibitoren	2 x 600 mg
Starke CYP3A4-Inhibitoren: Geboosterte PIs und Elvitegravir/c, aber auch Itraconazol, Ketoconazol, Clarithromycin	2 x 150 mg
Efavirenz plus gleichzeitiger PI	2 x 150 mg

In der Kombination richtet sich die Dosis nach dem PI, bei Kombination aus Inhibitor und Induktor dominiert der Inhibitor

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist bis zu einer GFR von 30 ml/min keine Dosisanpassung notwendig, darunter vermeiden. Bei gleichzeitiger Gabe eines starken CYP3A4-Hemmer ab einer GFR von 80 ml/min nur 150 mg einmal täglich.

Nebenwirkungen: Gut verträglich, selten Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit. In hohen Dosen orthostatische Hypotonie. Vereinzelt Berichte zu CK-Erhöhungen, Mykositiden. Langzeitdaten über mehr als 48 Wochen liegen nicht vor.

Hinweise: Ein vorheriger Tropismus-Test (auch aus proviraler DNA) ist obligat! Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc mit Rifampicin *plus* Efavirenz wird nicht empfohlen. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von INH *plus* Cotrimoxazol (Hepatotoxizität). Johanniskraut kann den Maraviroc-Spiegel senken, vermeiden.

Bewertung: Der bislang einzige CCR5-Antagonist in der HIV-Therapie. Nur bei Vorbehandlung. Exzellent verträglich, allerdings je nach Begleittherapie komplizierte Dosisvorschriften. Vorherige Tropismusbestimmung ist obligat.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 93

Maviret®

Hersteller: AbbVie.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, ab 12 Jahre.

• Maviret® Filmtabletten mit 100 mg Glecaprevir und 40 mg Pibrentasvir

Dosis: Täglich 1 x 3 Tabletten (300/120 mg), zusammen mit einer Mahlzeit. Keine Dosisanpassung bei jeglicher Nierenfunktionsstörung bis zur Dialyse. Keine Anpassung bei leichter Leberfunktionsstörung, bei Child B/C nicht empfohlen.

Nebenwirkungen: Wie alle DAA recht gut verträglich, am ehesten Kopfschmerzen, Durchfall, Fatigue, Asthenie.

Hinweise: Therapiedauer 8 Wochen, bei kompensierter Leberzirrhose 12 Wochen. Bei Vorbehandlung und Genotyp 3 auch 16 Wochen. Viele Interaktionen: die Kombination mit Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, geboosterten PIs oder Elvitegravir/c wird nicht empfohlen. Ebenso Dabigatran, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, PPIs, einige Statine (Atorvastatin, Simvastatin), Ethinylestradiol.

Bewertung: 2017 zugelassene, pangenotypisch wirksame Kombination aus PI und NS5A-Inhibitor für die chronische Hepatitis C. Interaktionen, Kosten beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 410

Mycobutin® siehe Rifabutin

Nelfinavir

Hersteller: Pfizer (USA).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

• Viracept® Filmtabletten zu 625 mg nur als Import verfügbar

Dosis: Täglich 2 x 1250 mg (2 x 2 Tabletten) zu den Mahlzeiten.

Nebenwirkungen: Diarrhoen sehr häufig! Auch Meteorismus, seltener Übelkeit.

Bewertung: Mangels Nachfrage verzichtete Roche 2013 auf die Zulassung. In den USA ist die Substanz noch über Pfizer erhältlich.

Nevirapin

Hersteller: Boehringer-Ingelheim. Generika.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Therapienaive Personen mit gutem Immunstatus (Frauen >250, Männer >400 CD4-Zellen/µl) sollten Nevirapin wegen eines erhöhten Risikos für Hepatotoxizität (siehe unten) eher vermeiden.

- Viramune Retardtabletten® zu 400 mg, 200 mg, in Pädiatrie auch 50, 100 mg
- Viramune Suspension® (N1:240 ml) mit 10 mg/ml

Dosis: Täglich 1 x 1 Retardtablette zu 400 mg oder 2 x 1 Tablette zu je 200 mg unabhängig von Mahlzeiten. Eine zweiwöchige Einschleichphase (1 x 200 mg/Tag – Starterpack!) reduziert die Exanthemrate. Bei Kindern nach Gewicht dosieren.

Nebenwirkungen, Hinweise: Hepatotoxizität (10-15 %) und Arzneiexanthem, vor allem in Primärtherapie bei guten CD4-Zellen (Frauen >250/µl, Männer >400/µl). γGT-Erhöhungen. Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen. Nicht kombinieren mit Rifampicin, Ketoconazol, Johanniskraut und der „Pille". Günstiges Lipidprofil. Bei längerer Gabe γGT fast immer erhöht (Werte bis 150 U/l tolerabel).

Bewertung: Wie bei allen NNRTIs rasch Resistenzen. Zu Beginn durch Allergien und Hepatotoxizität (Dosis einschleichen) belastet, wird deshalb kaum noch verordnet. Gute Langzeitverträglichkeit. Generika verfügbar.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 68

Norvir® siehe Ritonavir

Odefsey®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene, Kinder ab 12 Jahre, ohne Resistenzen gegen Einzelsubstanzen, unbehandelt nur bei unter 100.000 Kopien/ml.

- Odefsey® Filmtbl.: 200 mg FTC + 25 mg TAF + 25 mg Rilpivirin (N2:30).

Dosis: täglich 1 x 1 Tablette, unzerkaut, zu einer Mahlzeit! Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR unter 30 ml/min) nicht verwenden.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Rash (siehe Rilpivirin). Gelegentlich Schlafprobleme, Übelkeit. Zu renalen Funktionsstörungen siehe Tenofovir.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), PPIs, Johanniskraut (Rilpivirin- und/oder TAF-Spiegel sinken). H2-Antagonisten sollten im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden, Antazida mindestens 2 Stunden vorher oder 4 Stunden danach. Aufgrund des hohen Resistenzrisikos nicht bei hoher Virämie einsetzen.

Bewertung: Hat seit der Zulassung 2016 Eviplera® größtenteils ersetzt, da TAF etwas weniger nephrotoxisch ist als TDF. Bei guter Adhärenz gut als Folgetherapie geeignet (gute Langzeitverträglichkeit). In der Primärtherapie hohes Resistenzrisiko, vor allem bei hoher Virämie.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 183

Pegasys®, PegIntron® siehe Interferon

Pentamidin

Hersteller: Sanofi Aventis/GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Therapie und Sekundärprophylaxe der PCP bei Kontraindikation für Cotrimoxazol. Auch bei viszeraler Leishmaniose.

• Pentacarinat® Durchstechflaschen mit 300 mg (N1:5; N2:20)

Dosis: 200–300 mg i.v. über 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis. In sehr leichten Fällen tägliche Inhalationen mit 300 mg. Bei Nierenfunktionsstörung mit Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min: 4 mg/kg alle 24 bis 36 Stunden; unter 10 ml/min: 4 mg/kg alle zwei Tage. Als Prophylaxe Inhalationen von 300 mg 1–2 x / Monat.

Nebenwirkungen: Bei intravenöser Gabe häufig! Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack; Nephrotoxizität (Kreatininanstieg in der 2. Therapiewoche) bis zum Nierenversagen. Hypo- oder Hyperglykämien (noch Monate nach Therapieende möglich), Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Pankreatitis. Leukopenie, Thrombozytopenie. Bei Inhalation gelegentlich Hustenreiz, selten Asthma-Anfall.

Hinweise: *Inhalation:* Pentamidin ist als Aerosol kontraindiziert bei Asthma bronchiale und Therapie mit Betablockern. Bei diversen Lungenerkrankungen ist die Inhalation ineffektiv. Vorher 2 Hübe mit einem ß-Mimetikum (z. B. Berotec®).

Infusionen: Vorsicht bei Leber- oder Niereninsuffizienz, Hyperglykämie, Zytopenie. Ausreichende Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr. Cave nephrotoxische Medikamente! Während und nach der Infusion (langsam über 2 Std!) sollte die Person liegen (Blutdruckabfall). Täglich Kontrolle von Niere/Elektrolyten, Blutbild, Blutzucker, wöchentlich Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen.

Pibrentasvir siehe Maviret®

Pifeltro® siehe Doravirin

Pyrimethamin

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Zulassung und Indikation: Prophylaxe und Behandlung der zerebralen Toxoplasmose. Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie.

• Daraprim® Tabletten mit 25 mg (N2:30)

Dosis: Toxoplasmosebehandlung: Daraprim® 2 x 2 Tbl. À 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. À 15 mg/Wo **plus entweder** Sulfadiazin, Clindamycin oder Atovaquon (zweite Wahl).

In der PCP-Prophylaxe zusammen mit Dapson: Daraprim® 1 x 2 Tbl. À 25 mg/Wo **plus** Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. À 50 mg **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. À 15 mg/Wo.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Koliken, Erbrechen, Diarrhoe; Leukopenie, Anämie oder Thrombozytopenie (Folinsäure!). Selten Krampfanfälle, Tremor oder Ataxie.

Hinweise, Bewertung: Kontraindiziert bei megaloblastärer Anämie nach Folsäuremangel. Vorsicht bei Krampfanfällen, Niereninsuffizienz, Asthma bronchiale oder G6PD-Mangel. Immer Folinsäure (nicht Folsäure!) substituieren, um Knochenmarksuppression zu verringern. Anfangs wöchentlich Blutbild.

Raltegravir

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte und unbehandelte Erwachsene, auch Kinder ab 4 Wochen.

- Isentress® Filmtabletten zu 600 mg, 400 mg (N1:60) für Kinder auch Kautabletten zu 25 mg und 100 mg, außerdem auch Granulat-Beutel (100 mg)
- Dutrebis® 400 mg plus 150 mg 3TC (zugelassen, aber in D nicht vermarktet)

Dosis: 1 x 2 Tabletten zu 600 mg (1200 mg) oder 2 x 1 Tablette zu 400 mg täglich (800 mg), mit oder ohne Mahlzeiten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Kindern wird nach Körpergewicht dosiert (siehe *Kinder*-Kapitel).

Nebenwirkungen: Sehr gut verträglich. Gelegentlich Schwindel, Schlafstörungen. Transaminasen-Erhöhungen. Rash (mild, sehr selten). Fallberichte zu CK-Erhöhungen, Rhadomyolyse. Gewichtszunahmen möglich.

Hinweise: Raltegravir wird über UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung eliminiert, so dass relevante Interaktionen mit anderen antiretroviralen Substanzen unwahrscheinlich sind. Vorsicht bei starken Induktoren der UGT1A1 – Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel, eventuell Verdoppelung der Raltegravir-Dosis. Omeprazol oder andere magensäurehemmende Medikamente erhöhen die Plasmaspiegel von Raltegravir. Nur kombinieren, wenn unvermeidlich.

Bewertung: Der erste Integrase-Inhibitor in der HIV-Therapie; gut verträglich, wenig Interaktionen, gute Wirksamkeit auch bei einigen Resistenzen. Mit der neuen 600 mg-Tablette ist auch die Einmalgabe möglich, allerdings gibt es kein STR.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 84

Rebetol® siehe Ribavirin

Rekambys®

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: Nur in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion (Vocabria®) bei Erwachsenen, die auf einer stabilen ART virologisch supprimiert sind, ohne Resistenzen oder Versagen gegenüber NNRTIs oder INSTIs.

- Rekambys® Durchstechflaschen Rilpivirin zu 600 mg (2 ml) oder 900 mg (3 ml)

Dosis: „Lead in" (kann auch weggelassen werden) mit täglich 1 Tablette Rilpivirin 25 mg für 28 Tage jeweils zu einer Mahlzeit, am letzten Tag dann Initialdosis mit 900 mg i.m., nach einem Monat eine weitere 900 mg Dosis, dann alle 2 Monate mit 900 mg (bei monatlicher Gabe auch 600 mg), bis zu 7 Tage vor/nach dem Zieldatum. Orales Bridging bis zu 2 Monate möglich. Detaillierte Infos bei versäumten Dosen, bei Abbruch unbedingt innerhalb eines Monats mit konventioneller ART beginnen. Keine Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich. Schmerzen an den Einstichstellen (ca. 80 %, auch Schwellungen, Rötungen) meist milde, führen nur selten zum Abbruch. Kopfschmerzen, Depression.

Hinweise, Interaktionen: Durchstechflaschen 10 Sekunden kräftig schütteln. Bei Adipösen längere Nadeln benutzen. Vorsicht bei Subtyp A, Vorsicht bei BMI >30.

Streng glutäal, immer die gleiche Gesäßhälfte. Nicht zusammen mit Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Dexamethason, Johanniskraut anwenden.

Bewertung: In 2020 die erste zugelassene Long Acting-Therapie, nur zusammen mit Cabotegravir und nicht mit anderen antiretroviralen Substanzen. Indikationsbeschränkungen beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 216

Rescriptor® – in Europa nie zugelassener NNRTI

Retrovir® siehe AZT

Reyataz® – 2019, vom Markt genommen, siehe Atazanavir

Rezolsta® siehe Darunavir

Ribavirin

Hersteller: Roche und Essex. Inzwischen gibt es zahlreiche Generika!

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, nur in Kombination mit Interferon. Die Zulassung für HIV/HCV-Koinfektion gilt explizit nur für Copegus®.

Dosis: Täglich 800 mg bei einem Körpergewicht <65 kg, 1000 mg bei 65–85 kg, 1200 mg bei >85 kg. Die Kapseln werden auf 2 Tagesgaben verteilt und zum Essen eingenommen. Therapiedauer abhängig von Genotyp und Therapieerfolg.

- Copegus Filmtabletten® zu 200 mg (N1:28/42, N2:112/168), 400 mg (N1:14/56)
- Rebetol Hartkapseln® zu 200 mg (N1:84; N2:168)
- Rebetol Lösung® mit 40 mg/ml (N1:100 ml)

Nebenwirkungen: Am häufigsten ist eine hämolytische Anämie (Hb-Abfall um mindestens 2 g/dl obligat), daneben gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit. In Kombination mit NRTIs selten Laktatazidosen, Pankreatitiden.

Hinweise: Ribavirin ist kontraindiziert bei schwerer Herzerkrankung, Niereninsuffizienz, dekompensierter Leberzirrhose, Hämoglobinopathien. Potentiell teratogen, kein Einsatz während der Schwangerschaft.
Bei Hämoglobin-Werten <10 g/dl oder Abfall von deutlich mehr als 2 g/dl: Dosis auf 600–800 mg/Tag reduzieren. Bei <8,5 g/dl absetzen. Vor Reduktion/Abbruch immer Erythropoetin, Transfusionen erwägen: Dosisreduktionen bei Ribavirin gefährden den Therapieerfolg.
Eine unter Efavirenz auftretende Depression kann durch Ribavirin verstärkt werden. Blutkontrollen (Blutbild, OT, PT, Amylase, Lipase) zunächst alle zwei Wochen, später monatlich. Bei unspezifischer Symptomatik Laktat bestimmen!

Bewertung: Wird nur noch in Ausnahmen in der Hepatitis-C-Therapie gebraucht.

Rifabutin

Hersteller: Pfizer.

Zulassung und Indikation: Infektionen mit Mycobacterium avium complex (MAC) in Kombination mit anderen Substanzen (meist Ethambutol und Azithromycin). Evtl. auch bei Tuberkulose.

- Mycobutin® Kapseln mit 150 mg (N2:30; N3:90)

Dosis: Täglich 300 mg Rifabutin (+ Azithromycin + Ethambutol).

Nierenfunktionsstörung: Dosisreduktion um 50 % bei Kreatinin-Clearance <30 ml/min. Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Gabe antiretroviraler Medikamente:

Medikament	Empfehlung
Atazanavir/r*, Darunavir/r, Lopinavir/r, Tipranavir/r	Rifabutin: 150 mg dreimal pro Woche (einige Leitlinien empfehlen 150 mg täglich zu versuchen)
Elvitegravir/c, Bictegravir	Vermeiden, Spiegel sinken zu stark
Efavirenz	Rifabutin: 450 mg/Tag oder 2–3 x 600 mg/Woche
Nevirapin, Doravirin, Etravirin, Raltegravir, Dolutegravir, Fostemsavir	Standarddosierung

Nebenwirkungen: Übelkeit, Anstieg der Leberenzyme. Uveitis meist nur bei Tagesdosis >300 mg und Kombination mit Clarithromycin oder Fluconazol. Rotfärbung von Urin, Haut- und Körpersekreten (Betroffene informieren!).

Hinweise: kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Rifabutin und Rifampicin; ferner bei Thrombozytopenie und schweren Leberfunktionsstörungen. Anfangs zweiwöchentlich, später monatlich Kontrollen von Blutbild und Leberenzymen. Rifabutin kann u.a. die Wirksamkeit folgender Medikamente herabsetzen: Analgetika, Antikoagulantien, Kortikosteroide, Cyclosporine, Digitalis (mit Ausnahme von Digoxin), Dapson, orale Antidiabetika, orale Kontrazeptiva, narkotische Analgetika, Phenytoin und Chinidin. Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Clarithromycin können die Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen. Antazida frühestens drei Stunden nach Rifabutin einnehmen.

Bewertung: Diverse Interaktionen, gehört in die Hände erfahrener ÄrztInnen.

Rifampicin

Hersteller: Diverse, daher zahlreiche Handelsnamen, auch in Kombinationen (s.u.).

Zulassung und Indikation: Tuberkulose. Nur in Kombinationstherapien!

- Rifa® Tabletten mit 150, 300, 450, 600 mg Rifampicin (N2:50; N3:100)
- Eremfat® Sirup mit 20 mg Rifampicin pro ml (N1:60 ml)
- Eremfat® Injektionsflaschen mit 300 mg und 600 mg (N1:1)
- Rifinah® oder Tebesium duo®: Filmtabletten mit jeweils 300 mg Rifampicin und 150 mg Isoniazid (N2:50, N3:100)
- Rifater® oder Tebesium trio®: Dragee bzw. Filmtablette mit jeweils 120 mg Rifampicin, 50 mg Isoniazid, 300 mg Pyrazinamid (N2:50, N3:100)

Dosis: Täglich 600 mg (Körpergewicht >50 kg) bzw. 450 mg (Körpergewicht <50 kg). Am besten morgens und nüchtern nehmen!

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis (bis zu 20 %), Cholestase. Rotfärbung von Urin und anderen Körperflüssigkeiten. Weiche Kontaktlinsen können sich permanent rötlich färben. Häufig sind Allergien. Gastrointestinale Beschwerden.

Hinweise: Vorsicht bei chronischen Lebererkrankungen. Rifampicin absetzen bei GPT >100 U/l (einschleichende Reexposition nach Normalisierung möglich), ferner bei schweren und anhaltenden Diarrhoen (cave: pseudomembranöse Kolitis!).
Rifampicin sollte nicht mit NNRTIs (bis auf Efavirenz), PIs oder Elvitegravir/c kombiniert werden. Dosen für Dolutegravir und Raltegravir sind zu verdoppeln.
Rifampicin beschleunigt den Metabolismus zahlreicher weiterer Pharmaka, wodurch deren Wirksamkeit herabgesetzt wird. Dies gilt für Atovaquon, Marcumar, Barbiturate, Benzodiazepine, Beta-Blocker, Clarithromycin, Kontrazeptiva, Steroide, orale Antidiabetika, Cyclosporin, Dapson, Digitalis, Doxycyclin, Erythromycin, Haloperidol, Ketoconazol, Methadon, Phenytoin, Theophyllin, Trimethoprim, Verapamil. Die Kombination mit Ketoconazol oder Voriconazol ist kontraindiziert.
Antazida, Opiate und Anticholinergika reduzieren die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichtem Rifampicin (zeitlicher Abstand!). Kein Einsatz in der Schwangerschaft. Blutbild, Leberwerte alle zwei Wochen kontrollieren.

Bewertung: Siehe Rifabutin. Nur mit NRTIs, Efavirenz, evtl. Raltegravir kombinieren.

Rilpivirin

Hersteller: Janssen-Cilag.

Zulassung und Indikation: Bislang unbehandelte HIV-Infektion, weniger als 100.000 Kopien/ml. Seit 2013 auch für Vorbehandelte mit virologischer Suppression und ohne Resistenzen.

- Edurant® Filmtbl.: 25 mg Rilpivirin (N2:30).

Bestandteil 25 mg in folgender Fix-Kombinationen (Filmtabletten):
- Eviplera®: plus 200 mg FTC + 300 mg TDF (N2:30).
- Odefsey®: plus 200 mg FTC + 25 mg TAF + 25 mg Rilpivirin (N2:30).
- Juluca®: plus 50 mg Dolutegravir

Bestandteil der Depotkombination (Long Acting) mit Cabotegravir
- Rekambys®: Durchstechflaschen Rilpivirin zu 600 mg (2 ml) oder 900 mg (3 ml)

Dosierung: täglich 1 x 1 Tablette, unzerkaut, unbedingt zu einer Mahlzeit.

Nebenwirkungen: Selten, am ehesten Rash (meistens milde, weniger als unter Efavirenz!), gelegentlich Übelkeit. Insgesamt besser verträglich (weniger ZNS-Nebenwirkungen, günstigeres Lipidprofil) als Efavirenz. ZNS-Störungen, Depressionen können aber auch vorkommen. Gelegentlich erhöhtes Bilirubin. In hohen Dosen QT-Verlängerungen, in der zugelassenen Dosis nicht vermehrt.

Hinweise: Nicht kombinieren mit Rifabutin, Rifampicin, diversen Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepin), PPIs, Johanniskraut (Rilpivirin-Spiegel sinken). H2-Antagonisten sollten im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden, Antazida mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach Rilpivirin. Vorsicht bei schweren Leberfunktionsstörungen. Partielle, aber nicht komplette Kreuzresistenz zu anderen NNRTIs.

Bewertung: War im November 2011 der 5. NNRTI, der hauptsächlich als Single-Tablet-Regime Odefsey® eingesetzt wird. Bei hoher Viruslast vermehrte Resistenzbildung, deshalb am ehesten bei Vorbehandlung und Virussuppression einsetzbar. Eine gute Resorption ist essentiell (zu einer Mahlzeit, keine PPIs).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 69

Ritonavir

Hersteller: AbbVie. Auch generisch.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Als Bestandteil auch in Kaletra® (siehe unter Lopinavir) und in dem HCV-Medikament Viekirax®, ebenso in dem SARS-CoV-2-Medikament Paxlovid®.

- Norvir® Tabletten zu 100 mg (N1:30)
- Norvir® Saft mit 80 mg pro ml (7,5 ml = 600 mg, N2:450 ml)

Dosis: Nur als Pharmakoenhancer/Booster verwenden. Tägliche Dosierungen:

- Atazanavir (Generika, 1 x 300 mg): 1 x 100 mg Ritonavir
- Darunavir (Prezista®, 2 x 600 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Darunavir (Prezista®, 1 x 800 mg): 1 x 100 mg Ritonavir
- Fosamprenavir (Telzir®, 2 x 700 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Lopinavir (Kaletra®): Feste Kombination, siehe unter Lopinavir.
- Saquinavir (Invirase®, 2 x 1000 mg): 2 x 100 mg Ritonavir
- Tipranavir (Aptivus®): 2 x 200 mg Ritonavir

Nebenwirkungen: Dosisabhängig häufig Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periorale Parästhesien (Kribbeln), elektrisierende Gefühle an Armen/Beinen. Erhöhte Transaminasen/γGT, Dyslipidämie, Lipodystrophie, selten Diabetes mellitus.

Hinweise: Auch bei den niedrigen Booster-Dosen zahlreiche Interaktionen! Kontraindiziert sind Rifampicin, Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Terfenadin, Flecainid, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Quinidin, Johanniskraut. Auch Sildenafil sollte vermieden werden. Vorsicht bzw. möglichst Spiegelmessung bei: Methadon, Immunsuppressiva (Cyclosporin, Tacrolimus), Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin), Steroiden, Kalziumantagonisten, trizyklischen und anderen Antidepressiva, Neuroleptika (Haloperidol, Risperidon,), Antimykotika (Keto/Itraconazol), Carbamazepin, Tolbutamid, Rifabutin, Theophyllin, Marcumar.

Bewertung: Einer der ersten PIs. Therapeutische Dosen sollten wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen vermieden werden, in niedrigeren Dosen als „Boosterung" für fast alle anderen PIs geeignet. Zahlreiche Interaktionen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 75

Rukobia® siehe Fostemsavir

Saquinavir

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: HIV-infizierte Erwachsene.

- Invirase 500® Filmtabletten mit 500 mg Saquinavir (N1:120).

Dosis: 2 x 1000 mg Saquinavir + 2 x 100 mg Ritonavir. Die Fachinfo empfiehlt eine Einschleichdosis über 7 Tage mit 2 x 500/100 mg bei Therapienaiven.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal, selten Transaminasen- und γGT-Erhöhungen, Kopfschmerzen. Wie bei allen PIs bei längerer Einnahme Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz. QT Verlängerung!

Hinweise: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin, Astemizol, Terfenadin, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Johanniskraut. Wenn

Saquinavir nicht mit anderen PIs kombiniert wird, muss es zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Cave QT-Verlängerung. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die das QT- oder PR-Intervall verlängern, ist kontraindiziert! EKG vor Therapiebeginn (QT >450 ms Kontraindikation) und nach 10 Tagen.

Bewertung: 1995 der erste PI auf den Markt. Wird aufgrund der Pillenzahl und der QT-Verlängerung (EKG-Kontrollen) kaum noch eingesetzt.

Sempera® siehe Itraconazol

Simeprevir (Olysio®) – wurde 2018 vom Markt genommen

Sobelin® siehe Clindamycin

Sofosbuvir

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Als Teil einer Kombinationstherapie bei unvorbehandelter oder vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

• Sovaldi® Filmtabletten zu 400 mg (1 Flasche mit 28 Stück).

Bestandteil folgender Kombinationspräparate (alles Filmtabletten)
• Epclusa® 400 mg plus 100 mg Velpatasvir
• Harvoni® 400 mg plus 90 mg Ledipasvir
• Vosevi® 400 mg plus 100 mg Velpatasvir plus 100 mg Voxilaprevir

Dosis: 400 mg einmal täglich, mit einer Mahlzeit. Eine Dosisreduktion wird generell nicht empfohlen. Dosis bei schwerer Niereninsuffizienz unklar, bei Leberschäden ist keine Dosisanpassung notwendig.

Nebenwirkungen: Gut verträglich, meist auf die Kombinationspartner zurückzuführen. Bislang keine spezifische Nebenwirkung bekannt. Am ehesten Erschöpfung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit.

Hinweise: Wie alle DAA teuer, nur durch einen in der HCV-Therapie erfahrenen Arzt zu verordnen. Therapiedauer und Kombinationen richten sich nach dem Genotyp, Grad der Leberfibrose und Art der Vorbehandlung.

Interaktionen mit ART: Keine Dosisanpassungen notwendig bei NRTIs, Rilpivirin, Efavirenz, Darunavir/r, Raltegravir. Sofosbuvir ist allerdings ein P-gp-Substrat, daher nicht mit P-gp-Induktoren wie Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut kombinieren.

Bewertung: Gut verträglicher HCV-Polymerasehemmer, spielt mittlerweile als Einzelsubstanz kaum noch eine Rolle. Gehört schon aufgrund der erheblichen Kosten wie alle DAAs in die Hände erfahrener HCV-BehandlerInnen.

Sovaldi® siehe Sofosbuvir

Stavudin® – toxischer NRTI, 2019 vom Markt genommen

Stocrin® siehe Efavirenz

Stribild®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Erwachsene mit HIV-Infektion, entweder nicht vorbehandelt oder, wenn vorbehandelt, ohne Resistenzmutationen.

- Stribild® Filmtabletten mit 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg FTC, 300 mg Tenofovir DF (N1:30, auch Umkartons mit 90 Filmtabletten)

Dosis: Eine Tablette täglich, zum Essen, unzerkaut.

Nebenwirkungen: Gut verträglich. Zu beachten ist vor allem die Nephrotoxizität. Ab <70 ml/min sollte Stribild® vermieden werden, Nierenwerte im ersten Jahr monatlich kontrollieren. Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann eine leichte Nierenfunktionsstörung vortäuschen. Bei GFR <50 ml/min absetzen. Auch Nausea (etwas häufiger als unter anderen Kombis), Diarrhoen, Kopfschmerzen, vereinzelt auch Depressionen. Siehe sonst auch zu Tenofovir.

Interaktionen: Cobicistat ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Zu vermeiden sind diverse Substanzen wie Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Midazolam, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut. Keine anderen antiretroviralen Substanzen. Abstand von 4 Stunden zu Antazida, Multivitaminpräparaten. Niedrige Dosen wählen für Azole, Rifabutin, Calciumantagonisten, PDE-5-Hemmer.

Hinweise, Bewertung: Im Mai 2013 die erste komplette ART mit einem Integrase-Hemmer in einer einzigen Tablette pro Tag. Auf die Niere ist zu achten. Wurde seit 2016 größtenteils durch Genvoya® ersetzt (enthält TAF statt TDF).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 83

Sulfadiazin

Hersteller: Heyl.

Zulassung und Indikation: Therapie und Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose, nur in Kombination mit Pyrimethamin.

- Sulfadiazin-Heyl® Tabletten mit 500 mg (N2:30; N3:100).

Dosis: Als Therapie täglich 4 x 2–3 Tabletten zu 500 mg (Tagesdosis 4–6 g). Als Prophylaxe halbe Dosis (4 x 1 Tablette zu 500 mg) verwenden! Bei Kreatinin-Clearance von 10–50 ml/min halbe Dosis, darunter ein Drittel der Dosis.

Nebenwirkungen: Sehr häufig Allergien mit Pruritus, Fieber und Urtikaria, oft therapielimitierend. Selten Stevens-Johnson-Syndrom. Gastrointestinale Beschwer-den! Renale Probleme mit Niereninsuffizienz, Kristallurie, Nephrolithiasis in bis zu 7 %. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberwerte.

Hinweise, Bewertung: Kontraindiziert bei Sulfonamid-Überempfindlichkeit und bei Allergie auf Antidiabetika vom Sulfonyl-Harnstofftyp, Acetazolamid oder Thiazid-Diuretika; ferner bei G6PD-Mangel, Niereninsuffizienz und schweren Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis); und während Schwangerschaft und Stillperiode. Sulfadiazin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffen (orale Antidiabetika), Antikoagulantien, Diphenylhydantoin verstärken. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten (mindestens 2 l pro Tag). Anfangs mindestens wöchentlich Blutbild, GPT, Kreatinin, Harnstoff kontrollieren. Auch Urinkontrollen! Bei Kristallurie Harn alkalisieren.

Sunlenca® siehe Lenacapavir

Sustiva® siehe Efavirenz

Symtuza®

Hersteller: Janssen-Cilag (mit Gilead Sciences).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (Körpergewicht von mindestens 40 kg).

- Symtuza® Filmtabletten mit 800 mg Darunavir + 150 mg Cobicistat + FTC 200 mg plus 10 mg TAF

Dosis: Täglich 1 Tablette zu einer Mahlzeit. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist bis zu einer Kreatinin-Clearance bis 30 ml/min keine Dosisanpassung notwendig. Bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht zu verwenden.

Nebenwirkungen: Diarrhoen, Dyslipidämien, Allergien (siehe Einzelsubstanzen).

Hinweise: Geboosterter PI, daher sind einige Interaktionen zu beachten, siehe Darunavir. Die Zulassung beschränkt sich auf Personen ohne Darunavir-Resistenzen.

Bewertung: Seit der Zulassung im Oktober 2017 das bislang einzige PI-haltige Single-Tablet-Regime. Abgesehen von Diarrhoen gut verträglich, sehr hohe Resistenzbarriere, allerdings sind einige Interaktionen zu beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 74

T-20 (Enfuvirtide)

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Zulassung und Indikation: Vorbehandelte HIV-Infizierte mit Therapieversagen/Unverträglichkeit unter ART-Regimen mit mindestens PI, NRTI oder NNRTI.

- Fuzeon® 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel (N2:60).

Dosis: Täglich 2 x 90 mg subkutan.

Nebenwirkungen: Allgemein gut verträglich. Fast obligat Hautreaktionen an der Injektionsstelle: Rötung, Entzündung, Verhärtung, Exanthem. Evtl. erhöhtes Risiko für bakterielle Pneumonien, cave Risikofaktoren (geringe CD4-Zahl, hohe Viruslast, Drogenabhängige, Raucher, Lungenerkrankungen in der Anamnese).

Hinweise: Wechselwirkungen nicht bekannt. Injektionsorte: Oberarm, vorderer Hüfte, Abdomen. Injektionsstellen wechseln! Am Rücken möglicherweise weniger Reizungen. Keine Injektion an Stellen mit Entzündungszeichen von früheren Injektionen, in Naevi, Narben oder Hautabschürfungen. T-20 ist teuer.

Bewertung: Entry-Inhibitor, der nur noch in Einzelfällen bei intensiver Vorbehandlung eingesetzt wird. T-20 muss zweimal täglich subkutan gespritzt werden. Limitiert vor allem durch die Applikationsform und durch lokale Hauterscheinungen.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 95

Tenofovir-DF (TDF) und Tenofovir-AF (TAF)

Hersteller: Gilead Sciences. Teilweise auch Generika (TDF)

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion. Chronische Hepatitis B (TDF). Zu unterscheiden sind die beiden Prodrugs Tenofovir-Alafenamid (TAF) und Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF, generisch, einige Hersteller verwenden nicht das Fumarat, sondern andere Salze wie Succinat oder Maleat).

- Viread® Filmtbl.: 300 mg TDF (N2:30, N3:3x30) (Generika)
- Vemlidy® Filmtbl.: 25 mg TAF (Keine Zulassung für HIV, nur Hepatitis B)

TDF ist Bestandteil folgender Kombinationspräparate (alles Filmtabletten):

- Atripla®: 300 mg TDF + 200 mg FTC + 600 mg Efavirenz (Generika)
- Delstrigo®: 300 mg TDF + 200 mg FTC + 100 mg Doravirin
- Eviplera®: 300 mg TDF + 200 mg FTC + 25 mg Rilpivirin
- Stribild®: 300 mg TDF + 200 mg FTC + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobi
- Truvada®: 300 mg TDF + 200 mg FTC (Generika)

TAF ist Bestandteil folgender Kombinationspräparate (alles Filmtabletten):

- Biktarvy®: 25 mg TAF + 200 mg FTC + 50 mg Bictegravir
- Descovy®: 10 mg TAF oder 25 mg TAF + 200 mg FTC
- Genvoya®: 10 mg TAF + 200 mg FTC + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobi
- Odefsey®: 25 mg TAF + 200 mg FTC + 25 mg Rilpivirin
- Symtuza®: 10 mg TAF + 200 mg FTC + 800 mg Darunavir

Dosis: Täglich 1 x 300 mg TDF oder 1 x 10-25 mg TAF, abhängig von Begleitmedikation. TDF bei GFR 30–49 ml/min reduzieren (nur alle 48 Stunden). Keine Dosisanpassung bei TAF. Unter 30 ml/min sowohl TDF als auch TAF vermeiden.

Nebenwirkungen: Meist gut verträglich. Renale Nebenwirkungen selten (Nierenversagen, Tubulopathien einschließlich Fanconi-Syndrom, nephrogener Diabetes insipidus), ebenso Knochendichteminderung, Osteomalazie. Beides unter TAF deutlich seltener. Typisch für TDF sind CK-Erhöhungen (bis zu 48 %, Makro-CK, Krankheitswert unklar). Möglicherweise mehr Kopfschmerzen, Cholesterinerhöhungen, Gewichtszunahme mit TAF als mit TDF.

Hinweise: Die unter TDF obligaten Kontrollen von Kreatinin-Clearance und Serumphosphat (vor Therapiebeginn, dann alle vier Wochen im ersten Behandlungsjahr und danach alle drei Monate) sind unter TAF nicht mehr so strikt. Die gleichzeitige Gabe mit Medikamenten, die ebenfalls durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Serumkonzentrationen beider Substanzen führen: Cidofovir, Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir.
Atazanavir und Lopinavir erhöhen die Tenofovir-Spiegel. Tenofovir senkt die Plasmaspiegel von Atazanavir (immer mit 100 mg Ritonavir boostern).

Bewertung: TDF und TAF sind die oral bioverfügbare Prodrugs von Tenofovir, einem azyklischen Nukleotidanalogon und eine der meist verwendeten Substanzen in der HIV-Therapie. Das etwas weniger toxische (Niere, Knochen) TAF hat TDF zum Teil ersetzt. TDF ist allerdings generisch verfügbar, es ist deshalb meist deutlich billiger als TAF.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 55

Tipranavir

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion bei Erwachsenen, die entweder mehrfach vorbehandelt sind und Resistenzen gegen mehrere PIs haben.

- Aptivus® Weichkapseln mit 250 mg (N1:120)
- Aptivus® Lösung mit 100 mg/ml (N1:95 ml)

Dosis: 2 x 500 mg Tipranavir plus 2 x 200 mg Ritonavir zu den Mahlzeiten.

Nebenwirkungen: vor allem Diarrhoe, Übelkeit. Transaminasen-Erhöhungen, selten klinische Hepatitis bis zum Leberversagen. Häufiger als bei anderen PIs Dyslipidämien (20 %). Selten Hautausschlag (urtikariell oder makulopapulös). Vereinzelte Berichte zu intrakraniellen Blutungen (Kausalität unklar).

Hinweise: Tipranavir wird über CYP3A metabolisiert, es ist mit diversen Interaktionen zu rechnen. Keine Kombination mit anderen PIs. Fluconazol und Clarithromycin erhöhen die Serumspiegel von Tipranavir (TDM!), Antazida reduzieren sie um 30 %: zeitlich versetzt dosieren. Tipranavir/r erhöht die Serumspiegel von Atorvastatin massiv (Pravastatin oder Fluvastatin verwenden). Dosisreduktion um mindestens 75 % auch für Rifabutin. Zahlreiche Kontraindikationen wie Rifampicin, Amiodaron, Flecanid, Terfenadin etc. Kontraindiziert auch bei Leberzirrhose, Vorsicht bei Hepatitis B/C. Monatliche Kontrollen der Transaminasen.

Bewertung: Salvage-Substanz, nur in sehr speziellen Resistenzsituationen noch sinnvoll. Hepatotoxisch, muss zudem mit erhöhten Ritonavir-Dosen geboostert werden. Zahlreiche Interaktionen sind zu beachten.

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 76

Tivicay® siehe Dolutegravir

Triumeq®

Hersteller: ViiV Healthcare.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion, Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (mindestens 40 kg)

- Triumeq® Filmtabletten: 600 mg ABC + 300 mg 3TC + 50 mg Dolutegravir

Dosis: Eine Tablette täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. Ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min vermeiden, hier besser die Einzelsubstanzen verwenden und individuell dosieren.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich, siehe dazu auch die Einzelsubstanzen, vor allem Abacavir (HRS, kardiovaskuläre Ereignisse). Auch neuropsychiatrische Probleme (Schlafstörungen) unter Dolutegravir möglich.

Hinweise: Die Warnhinweise bei Abacavir sind zu beachten, die HLA-Typisierung ist obligat! Bei INSTI-Resistenzen und in Salvage-Regimen mit Efavirenz, Etravirin, Nevirapin und Tipranavir eher vermeiden (Dolutegravir müsste auf BID erhöht werden). Dies gilt u.a. auch für Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut. Bei mäßiger/schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen.

Bewertung: War 2014 das erste Single-Tablet-Regime ohne Tenofovir. Sehr effektiv, hohe Resistenzbarriere. Das HLA-Screening auf Abacavir-HRS ist obligat, wird wegen Abacavir oft durch Dovato® oder Biktarvy® ersetzt. In der Primärtherapie spielt es kaum noch eine Rolle.

Trizivir®

Hersteller: ViiV Healthcare (früher GlaxoSmithKline).

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

• Trizivir Filmtabl.® mit 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg Abacavir (N3: 60)

Dosis: Täglich 2 x 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) besser die Einzelsubstanzen geben, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal, siehe auch die Einzelsubstanzen. Hinsichtlich mitochondrialer Toxizität bestehen möglicherweise additive Effekte.

Hinweise, Bewertung: Hypersensitivitätsreaktion (siehe Abacavir). Wegen AZT ist eine einmal tägliche Gabe nicht möglich. Wird nicht mehr gebraucht, Vertrieb wird bis 2024 eingestellt.

Trogarzo® siehe Ibalizumab

Truvada®

Hersteller: Gilead Sciences. Zahlreiche, deutlich günstigere Generika.

Zulassung und Indikation: HIV-Infektion.

• Truvada® Filmtabl.: 300 mg Tenofovir DF + 200 mg FTC (N2:30, N3:3x30)
• Diverse Generika: Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Dosis: Täglich 1 x 1 Tablette, unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen, hier Truvada® generell vermeiden. Wenn keine Alternativen möglich sind: bei einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min Dosisreduktion auf 1 Tablette alle zwei Tage, darunter Truvada® nicht einsetzen.

Nebenwirkungen: Monitoring der Nierenwerte, siehe Tenofovir.

Hinweise: Siehe Tenofovir. Bei Koinfektion mit chronischer Hepatitis B sinnvoll, da sowohl Tenofovir und FTC eine HBV-Wirkung besitzen – bei Absetzen ist eine Exazerbation der Hepatitis möglich.

Bewertung: Einer der Standard-Backbones, subjektiv gut verträglich. Moderate renale und ossäre Probleme (siehe Tenofovir). Zahlreiche, zum Teil sehr kostengünstige Generika verfügbar (unter 50 Euro pro Monat).

Ausführliche Diskussion in diesem Buch: Seite 57

Tybost® siehe Cobicistat

Valganciclovir

Hersteller: Hoffmann-La Roche. Auch generisch (Hexal, Ratiopharm)!

Zulassung und Indikation: Orale Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis.

• Valcyte® Tabletten mit 450 mg (N1:60)

Dosis: Als Induktion täglich 2 x 900 mg über 3 Wochen (oder bis zur Vernarbung der CMV-Läsionen), danach Suppressionstherapie 1 mg täglich. Sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden! Bei Nierenfunktionseinschränkung gelten folgende Dosierungen:

Krea-Clearance GFR (ml/min)	Induktionstherapie	Suppressionstherapie
≥60	900 mg zweimal täglich	900 mg einmal täglich
40–59	450 mg zweimal täglich	450 mg einmal täglich
25–39	450 mg einmal täglich	450 mg jeden zweiten Tag
10–24	450 mg jeden zweiten Tag	450 mg zweimal pro Woche

Nebenwirkungen: häufig Leukopenie, aber auch Thrombozytopenie, Anämie. Gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sind häufiger als bei intravenöser Therapie mit Ganciclovir.

Hinweise: Während der Induktion mindestens 2–3 x/Woche Blutbildkontrolle. Absetzen bei Neutrophilen unter 500/µl (ggf. G-CSF!). Kontraindikation bei Neutropenie <500/µl, Thrombopenie <25.000/µl sowie gleichzeitiger Chemotherapie (Kaposi-Sarkom, NHL). Valganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen.

Die Substanz ist sehr teuer! Generika verwenden! Bei ausreichender Immunrekonstitution absetzen (siehe Kapitel *AIDS*).

Bewertung: Das erste oral gut wirksame CMV-Medikament, hat alle anderen CMV-Therapien weitgehend verdrängt. Als Prodrug von Ganciclovir ähnliches Nebenwirkungsprofil: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

Velpatasvir siehe Vosevi® und Epclusa®

Videx® siehe DDI

Vikierax® – spielt in der Hepatitis C keine Rolle mehr

Viracept® siehe Nelfinavir

Viramune® siehe Nevirapin

Viread® siehe Tenofovir

Vistide® siehe Cidofovir

Vitekta® siehe Elvitegravir

Vosevi®

Hersteller: Gilead Sciences.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, alle Genotypen.

• Vosevi® Filmtbl.: 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir, 100 mg Voxilaprevir

Dosis: Täglich 1 x 1 Tablette, unzerkaut, zusammen mit einer Mahlzeit. Keine Dosisanpassung bei moderater Nierenfunktionsstörung bis zu einer GFR von 30 ml/min. Keine Gabe bei moderater Leberfunktionsstörung.

Nebenwirkungen: Recht gut verträglich, am ehesten Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Myalgien, Bilirubinämie.

Hinweise: Dauer bei Unbehandelten 8 Wochen, bei DAA-Vorbehandlung 12 Wochen. Viele Interaktionen: Kombinationen mit Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Atazanavir und Lopinavir sind nicht empfohlen. Ebenso Amiodaron, Dabigatran, Edoxaban, Phenytoin, Carbamazepin, Rifamycin, Johanniskraut, Rosuvastatin, Ethinylestradiol.

Bewertung: Im Sommer 2017 zugelassene, pangenotypisch wirksame Dreifach-Fixkombination für die chronische Hepatitis C. Sinnvoll vor allem bei vorherigem Versagen mit DAA. Hohe Kosten!

Zepatier®

Hersteller: MSD.

Zulassung und Indikation: Chronische Hepatitis C, Genotyp 1 und 4.

• Zepatier® Filmtabl.: 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir

Dosis: Täglich 1 x 1 Tablette, unabhängig von Nahrungsaufnahme. Keine Dosisanpassung auch bei schwerer Niereninsuffizienz, selbst bei Hämodialyse. Keine Gabe bei moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung.

Nebenwirkungen: Recht gut verträglich, Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit.

Hinweise: Therapiedauer meist 12 Wochen (bei Interferon-Vorbehandlung und NS5A Polymorphismen bei GT1a Therapieverlängerung auf 16 Wochen und Zugabe von Ribavirin empfohlen). Bei GT1a unbedingt vorher Resistenztestung. Die Kombination mit Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Elvitegravir/c und geboosterten PIs ist wegen signifikanten Interaktionen nicht empfohlen.

Bewertung: Im Sommer 2016 zugelassene Fixkombination (aus NS5A Inhibitor und Proteaseinhibitor) für die chronische Hepatitis C. Wirkt nur bei GT1/4. Ähnliche Wirksamkeit und Sicherheitsprofil wie Harvoni®, aber billiger. Interessant auch bei Niereninsuffizienz.

Zerit® – toxischer NRTI, in 2019 vom Markt genommen

Ziagen® siehe Abacavir

Zidovudin® siehe Retrovir

Zovirax® siehe Aciclovir

37. Medikamenten-Interaktionen

TIM UMLAND UND ANDREAS HINTZ

Wechselwirkungen spielen in der HIV-Therapie eine bedeutende Rolle. Das liegt zum einen an der mehr oder weniger umfangreichen Begleitmedikation vieler Menschen mit HIV, zum anderen daran, dass die ART je nach eingesetzten Wirkstoffen ein klinisch relevantes Potenzial für Interaktionen besitzt. Insbesondere PIs und NNRTIs werden wie viele andere Wirkstoffe auch über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. Der inhibitorische Effekt einer geboosterten HIV-Therapie kann dabei zu toxischen Wirkspiegelveränderungen der Begleitmedikation führen. Der induktorische Effekt einiger NNRTIs hingegen kann subtherapeutische Medikamentenspiegel der Komedikation durch deren beschleunigten Abbau bewirken.
Der folgende Abschnitt zeigt eine tabellarische Übersicht der unbedenklichen (+) Medikamentenkombinationen und derer, die vermieden werden sollten (–). Kommt es zu Veränderungen von Arzneistoff-Wirkspiegeln durch die HIV-Medikamente, ist dies anhand von Pfeil-Symbolen „↑“ oder „↓“ gekennzeichnet.
In Einzelfällen können ungünstige Kombinationen aufgrund fehlender Alternativen unvermeidbar sein. Eine Überwachung möglicher Nebenwirkungen und engmaschiges Monitoring der Medikamentenspiegel ist dann anzuraten. Sind Interaktionen unsicher oder nicht ausreichend geprüft, ist dies durch ein Fragezeichen „?“ gekennzeichnet. Die folgenden Übersichten ersetzen nicht den detaillierten Blick in die Fachinformationen und eigene Recherchen, sollen aber eine ergänzende, rasche und praktische Entscheidungshilfe liefern. Sie basieren auf den aktuellen Angaben der Webseite der Universität Liverpool (www.drug-interactions.org). Bei individuellen Fragen berät u.a. auch die Interaktionshotline des IFI-Institutes, Hamburg.

Abkürzungen:

+	Kombination dieser Medikamente möglich
–	Kombination dieser Medikamente sollte vermieden werden
↑ ↓	erhöhter oder verminderter Wirkspiegel
?	Interaktionen unsicher oder nicht überprüft, Kombination eventuell möglich – Monitoring empfohlen

Kombinationen ART + ART

Die Kombination von zwei NRTIs und einem NNRTI oder INSTI erfolgt meist in Fixkombinationen. Sollten diese aufgebrochen werden oder eine Kombination mit einem anderen Backbone erforderlich sein, so bestehen praktisch keine Beschränkungen (s.a. Leitlinien). Problemlos ist auch die Kombination von zwei NRTI und einem in der Regel geboosterten PI. In den Übersichten wird bei Darunavir (DRV) von einer Boosterung mit Ritonavir oder Cobicistat (Symtuza®) ausgegangen. Sollte eine Kombination PI/NNRTI, PI/INSTI oder NNRTI/INSTI erforderlich sein, sind die Interaktionen in der Liverpooler Datenbank (s.o.) überprüfen. Dies gilt auch, wenn Maraviroc Teil der antiretroviralen Therapie ist. Aus Platzgründen wird auf die tabellarische Darstellung dieser Kombinationen hier verzichtet.

ART + Begleitmedikationen

Gastrointestinal wirksame Substanzen

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Antazida[4]	+	+	+	+	+	↓/↓[1]	+	↓[3]	↓[3]	↓[3]	↓[3]	+
Cimetidin	+	+	+	+	+	+/↓[1]	+	+	+	+	+	+
Famotidin	+	+	+	+	+	+/↓[1]	+	+	+	+	+	+
Loperamid	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
MCP	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Mesalazin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Ondansetron[5]	+	+	+	+	+	+/?[2]	+	+	↑	+	+	+
Ranitidin	+	+	+	+	+	+/↓[1]	+	+	+	+	+	+
PPIs[4]	+	+	+	+	+	+/–	+	+	+	+	+	+

[1] Bei Kombination von RPV mit Antazida/H2-Antagonisten Zeitabstand einhalten (Wirkverlust)
[2] Vorsicht wegen einer möglichen QT-Zeitverlängerung
[3] Wg. Komplexbildung von INSTIs mit einigen Mineralstoffen Zeitabstand einhalten (Fachinfo)
[4] Keine Wechselwirkungen bei CAB/RPV als Injektion mit Antazida / H2-Antagonisten / PPI
[5] Vorsicht bei der Kombination CAB/RPV als Injektion mit Ondansetron

Antiarrhythmika

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Amiodaron	–	+	?	↓	↓	+/?	+	+	–	↑[1]	+	↑
Flecainid	–	+	+	↓	+	+/?	+	+	↑	+	+	?[2]
Lidocain	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Propafenon	–	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+

[1] Bictegravir-Spiegel können durch Amiodaron steigen; bei der Fixkombination mit TAF/FTC sollte ein Anstieg der TAF-Spiegel durch Amiodaron ebenfalls in Betracht gezogen werden
[2] QT-Verlängerung möglich

Antibiotika/Tuberkulostatika

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Amikacin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Amoxicillin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Azithromycin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	?[8]
Bedaquilin	↑[1]	+	↓	↓	+	+/?	+	+	↑	+	+	?[8]
Ciprofloxacin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	?[8]
Clarithromycin	↑[2]	?	↓	↓	?	+/?	↑[5]	+	↑	?	+	↑
Clindamycin	↑[2]	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑[2]	+	+	+
Cotrimoxazol	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Dapson	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Ertapenem	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Erythromycin	+	?	?	?	?	+/?	+	+	?	?	+	↑
Ethambutol	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Gentamycin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Isoniazid	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Levofloxacin	+	+	+	+	+	+/?[1]	+	+	+	+	+	?[6]
Linezolid	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Meropenem	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Metronidazol	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Moxifloxacin	+	+	↓	↓	+	+/?[1]	+	+	+	+	+	?[8]
Ofloxacin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	(↑)
Pentamidin	+	+	+	+	+	+/?[1]	+	+	+	+	+	+
Pyrazinamid	+	+	+	+	+	+/?[1]	+	+	+	+	+	+
Pyrimethamin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Rifabutin	↑[3]	↓[4]	↓	?	?	+/?	?	+	↑[3]	–	+	(↑)
Rifampicin	–	–	+[7]	–	–	–/–	↓[6]	↓[6]	–	–	↓[6]	–
Rifapentin	–	–	+	–	–	–/–	↓[6]	?	–	–	?	–
Streptomycin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Tetracycline	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Vancomycin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+

[1] QT-Verlängerung möglich
[2] Dosisreduzierung sollte (Clindamycin) bzw. kann (Clarithromycin) erwogen werden; Vorsicht insb. bei eingeschränkter Nierenfunktion
[3] laut deutscher Fachinformation ist die Kombination nicht empfohlen; bei gleichzeitigem Einsatz Dosisreduzierung von Rifabutin auf 150 mg/Tag an drei Tagen in der Woche
[4] Doravirin ↓, daher Dosiserhöhung auf 100 mg morgens und 100 mg abends
[5] Spiegel des HIV-Medikamentes steigt
[6] Wirkspiegel des HIV-Medikamentes sinkt; Dosis erhöhen (siehe Fachinformation)
[7] ggf. Dosiserhöhung von EFV auf 800 mg/d bei >60 kg KG (siehe Fachinformation)
[8] QT-Verlängerung möglich

Antidepressiva

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Amitriptylin	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Bupropion	↓	+	↓	+	↓	+/+	+	+	+	+	+	+
Citalopram	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	?[1]
Desipramin	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Doxepin	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Fluoxetin	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Johanniskraut	–	–	–	–	–	+/–	–	–	–	–	–	–
Lithium	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Mirtazapin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Nortriptylin	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Paroxetin	?	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Sertralin	?	+	↓	↓	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Trazodon	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Venlafaxin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	?	+	↑	+	+	+

[1] QT-Verlängerung möglich

Antidiabetika (orale)

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Glibenclamid	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	↑
Glimepirid	?	+	↑	↑	+	+/+	+	+	↓	+	+	↑
Metformin	?	+	+	+	+	+/+	+	↑[1]	↑[1]	↑[1]	+	+
Repaglinide	↑	–	?	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	↑
Rosiglitazon	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Sitagliptin	+	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	+	+	+	+

[1] Bitte Fachinformationen beachten, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion

Antihelminthika

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Albendazol	↓	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↓	+	+	+
Diethylcarbamazin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Ivermectin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Levamisol (Ergamisol)	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Niclosamid	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Oxamniquin	?	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Praziquantel	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Pyrantel	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Suramin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Triclabendazol	↑	+	?	?	?	+/+	+	+	↑	+	+	+

Antihistaminika

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Cetirizin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Fexofenadin	↑	+	+	↑	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Levocetirizin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Loratadin	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+

Antikoagulanzien/Thrombozytenaggregationshemmer

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Apixaban	–	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	–	+	+	(↑)
Aspirin/ASS	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Clopidogrel	↓[1,3]	+	↑	↓	?	+/+	+	+	↓[1,3]	+	+	+
Dabigatran	?	+	+	↑	+	+/?	+	+	↑	+	+	+
Dipyridamol	?	+	↓	↓	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Edoxaban	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Enoxaparin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Fondaparinux	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Heparin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Phenprocoumon	?[2]	+	↓	?[2]	↓	+/+	+	+	?[2]	+	+	+
Prasugrel	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Rivaroxaban	–	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	–	+	+	(↑)
Ticagrelor	–	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	–	+	+	+
Warfarin	?[2]	+	?[2]	↑	?[2]	+/+	+	+	↓	+	+	+

[1] Fachinformation beachten
[2] Kontrolle über INR-Wert empfohlen
[3] Clopidogrel ↓ durch verminderte Umwandlung in aktiven Metaboliten, Alternativen einsetzen

Antikonvulsiva

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTRL
Carbamazepin	–	–	↓	–	↓	–/–	?[1]	?[1]	–	–	?[1]	–
Gabapentin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Lamotrigin	?	+	↓	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Levetiracetam	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	?[2]
Oxcarbazepin	–	–	+	?	?	–/–	?[1]	?[1]	?[1]	–	?[1]	–
Phenobarbital	–	–	–	–	–	–/–	–	–	–	–	–	–
Phenytoin	–	–	–	–	–	–/–	–	–	–	–	–	–
Pregabalin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Topiramat	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Valproat	?	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+

[1] Wirkspiegel des HIV-Medikamentes sinkt! Dosis in Kombination mit Carbamazepin erhöhen, siehe Fachinformation
[2] QT-Verlängerung möglich

Antimykotika

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Amphoter. B	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Caspofungin	+	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	+	+	+	↑
Fluconazol	+	↑[1]	+	↑[1]	↑[1]	+/↑[1]	+	+	↑[2]	+	+	↑
Flucytosin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Itraconazol	↑[2]	↑[1]	↓	↓	–	+/↑[1]	↑[1]	+	↑[2]	↑[1]	+	(↑)
Ketoconazol	↑[2]	↑[1]	–	↑[1]	–	+/↑[1]	↑[1]	+	↑[2]	↑[1]	+	(↑)
Nystatin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Posaconazol	↑[1]	↑[1]	↓	↑[1]	↑[1]	+/↑[1]	↑[1]	+	↑[2]	?	+	(↑)
Terbinafin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Voriconazol	↑[2]	↑[1]	–	?	?	+/↑[1]	↑[1]	+	?	+	+	(↑)

[1] Wirkspiegel des HIV-Medikamentes steigt!
[2] beide Wirkspiegel steigen
Beim Einsatz von Azolen während einer ART sollte die Maximaldosierung lt. Fachinformationen beachtet oder über hiv-druginteractions.org kontrolliert werden

Calciumantagonisten (CCB)

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Amlodipin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Diltiazem	↑	↑[2]	↓	↓	↓	+/↑[2]	↑[2]	+	↑	↑[2]	+	(↑)
Felodipin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Lercanidipin	–[1]	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	-1	+	+	+
Nifedipin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Verapamil	↑	↑[2]	↓	↓	↓	+/↑[2]	↑[2]	+	↑	↑[2]	+	(↑)

[1] Die Spiegel der Calciumantagonisten können v.a. in Kombination mit geboosterter ART stark ansteigen (Lercanidipin ist kontraindiziert). Vorsichtig titrieren, ggf. EKG-Kontrolle.
[2] Wirkspiegel des HIV-Medikamentes steigt!

Immunsuppressiva/Zytostatika

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Azathioprin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Carboplatin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Ciclosporin	↑[1]	↑[2]	↓	↓	↓	+/↑[2]	↑[2]	+	↑[1]	↑[2]	+	+
Cisplatin	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	?	+	+
Cyclophosphamid	?	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↓	+	+	+
Cytarabin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Daunorubicin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	↑
Docetaxel	↑	+	↓	↓	↓	+/?	?	+	↑	+	+	↑
Doxorubicin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	↑
Etoposid	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Fluorouracil	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	?	+	(↑)
Gemcitabin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Irinotecan	–	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	↑
Methotrexat	+	+	+	+	+	?/+	+	+	↑	+	+	↑
Mycophenolat	↓	+	↓	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	+
Oxaliplatin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	?[4]
Paclitaxel	↑	↓[3]	↑	↓	+	↓/↓[3]	↓[3]	↓[3]	↑	↓[3]	↓[3]	↑
Sirolimus	–	↓	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Tacrolimus	↑	↓	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	?[4]
Tamoxifen	↑	↓[3]	↓	↓	↓	+/↓[3]	↓[3]	+	↑	?	+	↓[4]
Vinblastin	↑	↓[3]	↓	↓	↓	+/↓[3]	↓[3]	↓[3]	↑	↓[3]	↓[3]	↓
Vincristin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+

[1] Wirkspiegel des Immunsuppressivums steigt, Dosisanpassung und Maximaldosis beachten (lt. Fachinformation)
[2] Wirkspiegel des HIV-Medikamentes steigt!
[3] Wirkspiegel des HIV-Medikamentes sinkt!
[4] QT-Verlängerung möglich

Kontrazeptiva

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Kontrazeptiva in Kombination mit Proteaseinhibitoren oder Efavirenz eingesetzt werden. Der gleichzeitige Einsatz hingegen mit Rilpivirin, Doravirin, Bictegravir, Dolutegravir, Cabotegravir oder Raltegravir scheint unproblematisch zu sein.

Malaria-/Protozoen-Therapie

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Artemisin	↑	↓[1]	↓	↓	↓	+/↓[1]	↓[1]	+	↑	↓[1]	+	(↑)
Atovaquon	?	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	+	+	+	+
Chloroquin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	?[2]
Doxycyclin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Lumefantrin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	?[2]
Mefloquin	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	?[2]
Pentamidin	+	+	+	+	+	+/?	+	+	+	+	+	↑[2]
Primaquin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	?[2]
Proguanil	↓	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	+	+	+	+
Pyrimethamin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+

[1] Wirkspiegel des HIV-Medikamentes sinkt!
[2] QT-Verlängerung möglich

Phosphodiesterase Typ 5-Inhibitoren

Bei der Kombination von PDE5-Hemmern mit einem geboosterten Proteaseinhibitor kommt es teilweise zu starken Spiegelerhöhungen der PDE5-Inhibitoren. Diese sollten deshalb stets vorsichtig und anfangs mit der Hälfte der niedrigsten Dosis maximal alle 48 bis 72 h gegeben werden. Nach einer FDA-Warnung ist Sildenafil zur Behandlung der PAH in Kombination mit einer geboosterten ART kontraindiziert. Tadalafil sollte zur Behandlung der PAH bei gleichzeitiger PI-Einnahme angepasst werden. Vorsicht auch bei EVG/c – auch dieses erhöht die Spiegel der PDE5-Inhibitoren deutlich.
Die Kombination Sildenafil (in PAH-Dosis) + EVG/c ist kontraindiziert, auch für Tadalafil und Vardenafil bestehen voraussichtlich ähnlich relevante Interaktionen. In Kombination mit EFV, NVP und ETV kommt es in der Regel zu verminderten Wirkspiegeln der PDE5-Hemmer. Der gleichzeitige Einsatz mit DOR, RPV (cave QT-Zeitverlängerung möglich), MVC, DTG, CAB, BIC oder RAL ist möglich.

Statine/Lipidsenker

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Atorvastatin	↑[1]	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑[1]	+	+	↑
Clofibrat	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Ezetimib	↑	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Fenofibrat	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Fluvastatin	↑	+	↑	↑	+	+/+	+	+	↑	+	+	↑
Gemfibrozil	?	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Lovastatin	–	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	–	+	+	↑
Pravastatin	↑	+	↓	↓	+	+/+	+	+	↑	+	+	↑
Rosuvastatin	↑[1]	+	+	+	+	+/+	+	+	↑	+	+	↑
Simvastatin	–	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	–	+	+	↑

[1] Immer mit der niedrigsten Statin-Dosierung beginnen! Cave Rhabdomyolyse

Substitution

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Buprenorphin	↑	+	↓	↓	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Codein	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Methadon	?	+	↓	↑	↓	?/↓[1]	+	+	+	+	+	↑
Morphin	↓	+	↑	↑	+	+/+	+	+	↑	+	+	+

[1] Vorsicht bei Kombination von Methadon mit RPV wegen möglicher QT-Zeitverlängerung

Virustatika/Antivirale Substanzen

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Aciclovir	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Adefovir	?[1]	?[1]	+	+	+	+/+	+	+	–	–	+	+
Cidofovir	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Entecavir	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Famciclovir	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Foscarnet	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Ganciclovir	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Oseltamivir	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Ribavirin	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Valaciclovir	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Valganciclovir	+	+	+	+	+	+/+	+	+	?	+	+	+
Glecaprevir/Pibrentasvir	–	+	–	–	–	+/+	+	+	+	?	+	(↑)
Elbasvir/Grazoprevir	–	+	–	–	–	+/+	+	+	–	+	+	–
Sofosbuvir/Velpatasvir	+	+	–	–	–	+/+	+	+	+	+	+	(↑)

[1] Keine Kombination von Adefovir mit Symtuza®, Delstrigo®

Sonstige

Hier sind alphabetisch einige häufiger eingesetzte Medikamente aufgeführt, die nicht einzelnen Kategorien zugeordnet wurden.

	DRV	DOR	EFV	ETV	NVP	CAB/ RPV	MVC	DTG	EVG/c	BIC	RAL	FTR
Alendronat	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Allopurinol	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Budesonid	–	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	–	+	+	+
Celecoxib	+	+	↑	↑	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Colecalciferol	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	?
Dexamethason4	?[1]	↓[2]	↓[2]	↓[2]	↓[2]	?/–	↓[2]	+	?[1]	↓[2]	+	+
Diclofenac	+	+	↑	↑	+	+/+	+	+	?[3]	+	+	+
Ibandronat	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Ibuprofen	+	+	↑	↑	+	+/+	+	+	?[3]	+	+	+
Naproxen	+	+	↑	↑	+	+/+	+	+	?[3]	+	+	+
Paracetamol	+	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Prednison	↑	+	↓	↓	↓	+/+	+	+	↑	+	+	+
Theophyllin	↓	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+	+
Torasemid	+	+	?	?	+	+/+	+	+	?	+	+	+

[1] Dexamethason-Spiegel steigt und Wirkspiegel des HIV-Medikamentes sinkt!
[2] Wirkspiegel des HIV-Medikamentes sinkt
[3] Vorsicht: in Kombination mit TDF Nierenwerte kontrollieren
[4] Keine Kombination von CAB/RPV als Injektion mit Dexamethason!

Literatur und Links

Bartlett JG; Pocket Guide Adult HIV/AIDS Treatment 2008-09. www.hopkins-hivguide.org

Fachinformationen: Atripla®, Biktarvy®, Celsentri®, Delstrigo®, Descovy®, Emtriva®, Edurant®, Epivir®, Eviplera®, Genvoya®, Intelence®, Isentress®, Kivexa®, Norvir®, Odefsey®, Prezista®, Rekambys®, Retrovir®, Rukobia®, Stribild®, Sustiva®, Symtuza®, Tivicay®, Triumeq®, Trizivir®, Truvada®, Tybost®, Viramune®, Viread®, Vocabria®, Ziagen®

www.hiv-druginteractions.org (Lexi-Comp Online™ Interaction Lookup)

www.hivinsite.org

38. Besondere Applikationswege der ART

SARAH FISCHER, MARKUS UNNEWEHR

Dieses Kapitel gibt eine kurze Übersicht über die Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie über Ernährungssonden, bei Schluckbeschwerden und die parenterale Gabe.

Pharmazeutische Aspekte

Zur erleichterten Einnahme bei Schluckbeschwerden oder zur Applikation über eine Ernährungssonde müssen Arzneimittel zerkleinert und suspendiert bzw. gelöst werden. In vielen Fällen sind das Zerteilen, Zerkleinern und Auflösen einer ART vom Hersteller nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen. In diesem Fall liegt die Anwendung außerhalb der Zulassung, ist also off label und immer eine ärztliche Einzelfallentscheidung. Ob ein Medikament zur Zerkleinerung und Sondengabe geeignet ist, hängt von den Wirkstoffeigenschaften und der pharmazeutischen Herstellungsart ab. Besonders zu beachten sind die Wirkstoffstabilität, die Bioverfügbarkeit, die Osmolarität, sowie Wechselwirkungen mit Nahrungsbestandteilen.
Der Wirk-/Absorptionsort des Wirkstoffes darf nicht von Art und Lage der Sonde beeinträchtigt werden. Parameter wie der pH-Wert des Resorptionsortes sind dabei relevant. Säureempfindliche Wirkstoffe, die durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt sind, dürfen nicht zerkleinert im sauren Magenmileu verabreicht werden; jejunal hingegen schon.
Umwelteinflüsse wie Licht, Oxidation und Feuchtigkeit wirken sich auf die chemische Stabilität des Arzneistoffes aus und begrenzen dessen Haltbarkeit. Deshalb muss die Applikation unmittelbar nach der Zerkleinerung erfolgen. Zudem können Filmüberzugbestandteile rasch quellen und eine Magensonde verstopfen.
Auf dem Markt erhältliche flüssige antiretrovirale Arzneimittel sind vornehmlich für die Pädiatrie konzipiert. Erwachsene müssen daher aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration große Volumina erhalten. Dadurch besteht die Gefahr, dass Hilfsstoffe akkumulieren sowie relativ hohe Zucker-/Sorbitanteile zu einer erhöhten Osmolarität führen und damit gastrointestinale Beschwerden erzeugen. Orale Lösungen können deshalb vor der Applikation verdünnt werden. Je nach Art und Lumen der Sonde müssen maximal applizierbare Volumenmengen beachtet werden.
Die Verarbeitung in die feste Arzneiform bestimmt, ob eine Zerkleinerung möglich ist. Insbesondere bei Retardtabletten gibt es verschiedene Möglichkeiten, den Arzneistoff einzuarbeiten und die Freigabe zu verzögern. Durch die mechanische Zerkleinerung kann eine zu große Wirkstoffmenge in zu kurzer Zeit freigesetzt werden. Dies kann zu dosisabhängigen Nebenwirkungen und zu einer unzureichenden Wirkdauer führen.
Die meisten Hartgelatinekapseln können geöffnet und der Inhalt suspendiert werden. Manche Arzneiformen wie Lingualtabletten oder Weichkapseln eignen sich wegen ihrer Beschaffenheit, Form und Wirkstofffreisetzung weniger zur Zerkleinerung, Teilung oder Suspendierung. Grundsätzlich sollte die Art der Einnahme eines Medikamentes nicht verändert werden. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die Absorption beeinflussen. Bei einigen antiretroviralen Substanzen ist sie erforderlich, um eine ausreichende Exposition zu erreichen, da bestimmte Nahrungsbestandteile (v. a. Fett) benötigt werden oder eine verzögerte Darmpassagezeit erforderlich ist. Bei anderen ist sie nicht nötig.
Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Magnesium- oder Aluminiumhaltigen Antazida oder Eisen- und Kalziumhaltigen Ergänzungsmitteln. Durch Komplexbildung kann die Arzneistoff-Exposition erheblich reduziert werden.

ART-Gabe über Sonden

Allgemein gilt bei der Arzneimittelgabe über eine Sonde:

- Es besteht die Gefahr, dass die gewünschte klinische Wirkung durch unwirksam gewordenen Wirkstoff ausbleibt, die Ernährungssonde verstopfen kann und das Medikament reizend auf die Schleimhäute wirkt.
- Das Präparat muss fein zermörsert und in Wasser gelöst oder suspendiert werden. Das direkte Auflösen in einer mit Wasser gefüllten Spritze ist zu bevorzugen, um Substanzverlust zu vermeiden.
- Medikamente erst unmittelbar vor der Verwendung mörsern und suspendieren.
- Jedes Arzneimittel sollte separat verabreicht werden und nicht gleichzeitig mit weiteren Arzneistoffen oder der Sondennahrung, um (chemische) Inkompatibilitäten zu vermeiden.
- Ist eine Nüchtern-Einnahme der ART nötig, sind Sondenkosten-Bolusgaben der kontinuierlichen Nahrungszufuhr vorzuziehen. Ist eine kontinuierliche Ernährung zwingend erforderlich, muss diese unterbrochen werden, um nach der Entleerung des Magens das gelöste Arzneimittel zu verabreichen.
- Die Sonde vor und nach der Arzneimittelgabe mit Wasser spülen.

Tabelle 1

Wirkstoff	Handelsname	Nüchtern möglich[1]	Form[2]	Mörsern/ Suspension möglich[3]	Anmerkungen
Abacavir	Ziagen® u.a.	egal	FTA	ja	Lösung
FTC	Emtriva®	egal	HKP	nein	Mörsern nicht möglich, Suspension möglich (Lösung)
3TC	Epivir® u.a.	egal	FTA	ja	Lösung
TDF	Viread® u.a.	nein	FTA	ja	Granulat
AZT	Retrovir®	egal	HKP	nein	Mörsern nicht möglich, Suspension möglich, Lösung, Amp.
Abacavir/3TC	Kivexa® u.a.	egal	FTA	nein	
TAF/FTC	Descovy®	egal	FTA	ja	
TDF/FTC	Truvada® u.a.	nein	FTA	ja	
Dolutegravir	Tivicay®	egal	FTA	ja	Tabletten zur Herstellung einer Suspension
Raltegravir	Isentress®	egal	FTA	nein	Granulat, 400 mg, 600 mg
Raltegravir	Isentress®	egal	KTA	ja	Granulat, 25 mg, 100 mg
Atazanavir	Generika	nein	HKP	nein	Mörsern nicht möglich, Suspension möglich
Darunavir	Prezista® u.a.	nein	FTA	ja	Suspension
Lopinavir/r	Kaletra®	egal	FTA	nein	Lösung, mit Milch nachspülen
Tipranavir	Aptivus®	nein	WKP	nein	
Efavirenz	Sustiva® u.a.	nein	FTA	ja	(für Suspension vorher mörsern)
Etravirin	Intelence®	nein	TAB	nein	Mörsern nicht möglich, Suspension siehe Fachinfo

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Handelsname	Nüchtern möglich[1]	Form[2]	Mörsern/ Suspension möglich[3]	Anmerkungen
Nevirapin	Viramune® u.a.	egal	TAB	ja	Suspension, 200 mg
Nevirapin	Viramune RETARD® u.a.	egal	RET	nein	400 mg
Rilpivirin	Edurant®	nein	FTA	nein	Kaum wasserlöslich, bitter
Doravirin	Pifeltro®	egal	FTA	nein	
Maraviroc	Celsentri®	egal	FTA	ja	
Fostemsavir	Rukobia®	egal	RET	nein	
Efavirenz/FTC/TDF	Generika; vorher *Atripla®*	ja	FTA	nein	
Bictegravir/FTC/TAF	Biktarvy®	egal	FTA	ja	Ergebnisse SOLUBIC-Studie noch offen; BIC wasserunlöslich
Doravirin/3TC/TDF	Delstrigo®	egal	FTA	nein	DOR schlecht wasserlöslich
Dolutegravir/3TC	Dovato®	egal	FTA	ja	
Rilpivirin/FTC/TDF	Eviplera®	nein	FTA	nein	veränderte Resorption
Dolutegravir/Rilpivirin	Juluca®	nein	FTA	ja	
Rilpivirin/FTC/TAF	Odefsey®	nein	FTA	nein	
Elvitegravir/c/FTC/TAF	Genvoya®	nein	FTA	nein	Fallbericht
Elvitegravir/c/FTC/TDF	Stribild®	nein	FTA	ja	
Darunavir/c/FTC/TAF	Symtuza®	nein	FTA	ja	
Dolutegravir/Abacavir/3TC	Triumeq®	egal	FTA	ja	
Abacavir/3TC/AZT	Trizivir®	egal	FTA	nein	
Cobicistat	Tybost®	nein	FTA	nein	
Ritonavir	Norvir®	nein	FTA	nein	Suspension mit Milch verdünnen; Ausfällungen mit Wasser

[1] Nüchtern = zeitlicher Abstand zwischen Medikamentengabe und Nahrungsgabe (1 Stunde vor oder 2 h nach einer Mahlzeit)

[2] Darreichungsform: FTA, Filmtablette, HKP, Hartkapsel, KTA, Kautablette, TAB, Tablette, RET, Retardtablette, WKP, Weichkapsel

[3] „Mörsern möglich" – das Arzneimittel kann aufgrund seiner Beschaffenheit aus pharmazeutischer Sicht in einem Mörser zerkleinert werden, ohne dass eine veränderte klinische Wirkung zu erwarten ist. Dies ist losgelöst von der zugelassenen Anwendungsart. Je nach Hersteller und Formulierung kann die Angabe abweichen.

[4] „Suspension möglich" – das vorher zerkleinerte Arzneimittel/das intakte Arzneimittel/der Kapselinhalt kann aufgrund seiner Beschaffenheit aus pharmazeutischer Sicht in einem flüssigen Medium (u. a. Wasser, Saft) gelöst/suspendiert werden, ohne dass eine veränderte klinische Wirkung zu erwarten ist. Dies ist losgelöst von der zugelassenen Anwendungsart. Je nach Hersteller und Formulierung kann die Angabe abweichen.

Parenterale Gabe

Sind zum Beispiel im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung keine enteralen Medikamentengaben möglich, wird eine ART problematisch. Denn die Anzahl der in Deutschland derzeit zugelassenen parenteral applizierbaren Wirkstoffe ist sehr überschaubar:

Tabelle 2: Präparate zur parenteralen ART

Wirkstoff	Fertigarzneimittel	Gabe	Dosierung
Rilpivirin	Rekambys® 900 mg/3 ml	IM	900 mg alle 2 Monate
Cabotegravir	Vocabria® 600 mg/3 ml	IM	600 mg alle 2 Monate
Enfuvirtid	Fuzeon® 90 mg/1 ml	SC	90 mg alle 12h
Zidovudin	Retrovir i.v.® 200 mg/20 ml	IV	1–2 mg/kg KG alle 4h
Lenacapvir	Sunlenca® 463,5 mg/1,5 ml	SC	927 mg alle 6 Monate
Ibalizumab	Trogarzo® 200 mg/1,33 ml	IV	2.000 mg (Aufsättigungsdosis), Erhaltungsdosis 800 mg alle 2 Wochen

IM = intramuskulär, SC = subkutan, IV = intravenös nach Verdünnung

Die beiden langwirksamen Substanzen Rilpivirin und Cabotegravir werden zusammen in monatlichen bzw. zweimonatlich Injektionsabständen verabreicht. Als Akuttherapie eignet sich diese Kombination nicht. Intravenöses AZT ist Bestandteil in der Geburtshilfe bei HIV-positiven Frauen.
Injizierbare antiretrovirale Therapien wurden bisher in Studien nicht hinreichend an IntensivpatientInnen überprüft. Unter Berücksichtigung der stark veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik unter intensivmedizinischen Bedingungen sind sie allenfalls im begründeten Einzelfall eine Therapiealternative (Berruti 2021).

Literatur

Berruti M, Riccardi N, Canetti D, et al. Injectable Antiretroviral Drugs: Back to the Future. Viruses 2021, 13, 228.

Fuchs C, Radziwill R. Arzneimittelgabe über Ernährungssonden. Enterale Ernährung, Braun, 2005.

Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool, www.hiv-druginteractions.org. https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/011/original/ARV_Swallowing_2018_Oct.pdf?1540371581

San C, Lê MP, Matheron S, et al. Management of oral antiretroviral administration in patients with swallowing disorders or with an enteral feeding tube. Médecine et Maladies Infectieuses 2020, 50, 537-44.

Tseng A, Foisy M, Hughes C. Crushin and Liquid ART Formulations. www.hivclinic.ca/main/drugs_extra_files/Crushing %20and %20Liquid %20ARV %20Formulations.pdf

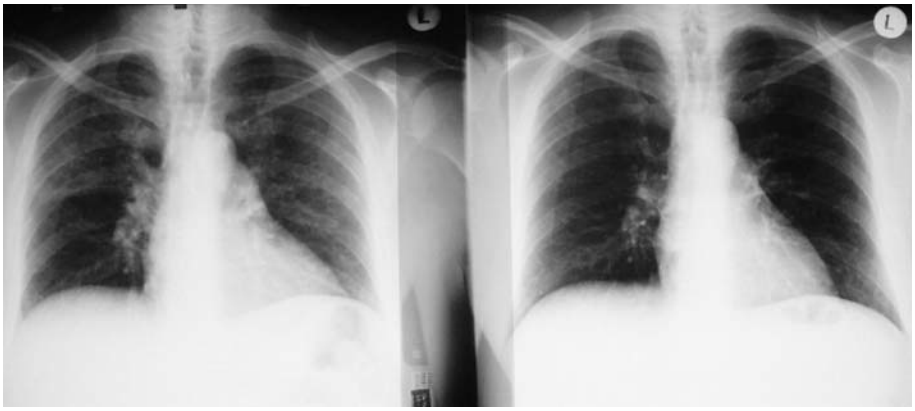
Bildtafeln

Bildernachweis

TAFEL 1: 1 JR, 2 MO, 3 CH, 4 JR, 5 MO
TAFEL 2: 1+2 CH, 3+4 HJS, 5–7 CH
TAFEL 3: 1 JR, 2–6 MO, 7+8 CH, 9+10 MO
TAFEL 4: 1 CH, 2 SU, 3+4 CH, 5 HJS, 6 CH, 7 JR, 8 MO
TAFEL 5: 1+2 CL, 3 JR, 4 HJS, 5 CH, 6 SU, 7–9 MO
TAFEL 6: 1 JR, 2+3 MO, 4 SU, 5+6 GH, 7 CH, 8 HJS, 9 MO
TAFEL 7: 1+2 CH, 3 HJS, 4 CE, 5–9 CH
TAFEL 8: 1+2 CH, 3 JT, 4 CH, 5+6 HJS, 7 CH, 8 MS, 9 HJS, 10+11 MO
TAFEL 9: 1–8 CH, 9+10 CG
TAFEL 10: 1–8 CH, 9 MO, 10 JR
TAFEL 11: 1+2 CH, 3 HJS, 4 CH, 5 HJS, 6+7 CH
TAFEL 12: 1 JR, 2 HJS, 3 CH, 4 TB, 5 SH
TAFEL 13: 1 CH, 2 JJ, 3 MO, 4–10 CH, 11 KS, 12 CH
TAFEL 14: 1 MO, 2 HJS, 3+4 RJ, 5 MO, 6–10 RJ
TAFEL 15: 1 SE, 2 MO, 3+4 SE, 5–7 JJ, 8+9 MO
TAFEL 16: 1–3 JJ, 4+5 CH, 6–9 JJ
TAFEL 17: 1+2+4 CH, 3 KS, 5+6 MS, 7–9 CH
TAFEL 18: 1–4 GS, 5–8 SF

1

2



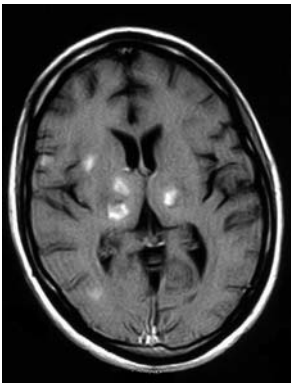
3

4

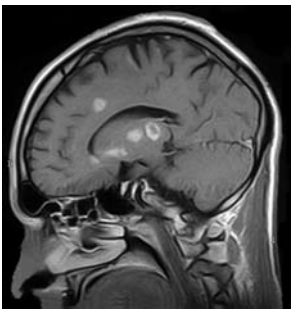
5

Tafel 1. Pneumocystis-Pneumonie, Rö-Thorax- und CT-Befunde

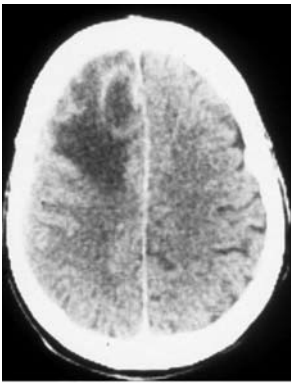
1 Rö-Thorax mit diffusen interstitiellen Infiltraten. Patient ist intubiert und beatmet.
2 Pneumocystis-Pneumonie, in BAL gesichert.
3 Rö-Thorax vor und drei Wochen nach Cotrimoxazol-Therapie.
4 CT Thorax bei PCP.
5 CT Thorax, gleichzeitig noch mehrere Kaposi-Sarkome (im Rahmen eines IRIS).



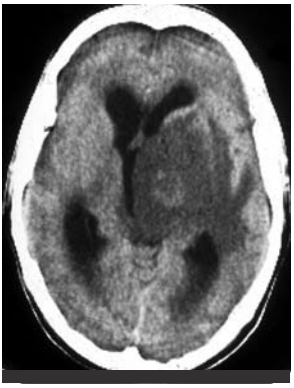
1



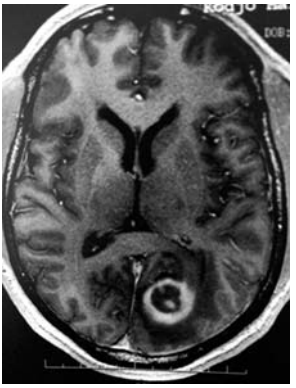
2



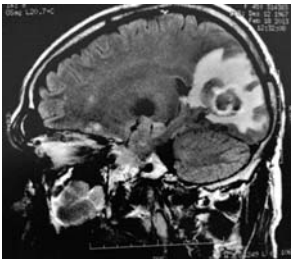
3



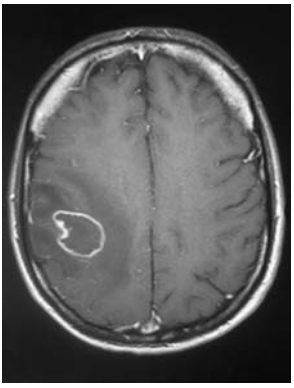
4



5



6



7

Tafel 2. Zerebrale Toxoplasmose

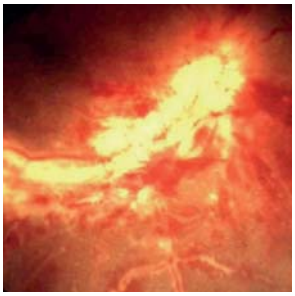
1/2 MRT Kopf in 2 Ebenen. Multiple, kleine Läsionen.

3 Solitäre Läsion mit typischem ringförmigen Kontrastmittelenhancement (CCT).

4 CCT mit großer solitärer Läsion und ausgeprägtem Begleitödem.

5/6 Großer occipitaler Herd in 2 Ebenen.

7 Typisches ringförmiges Kontrastmittelenhancement.



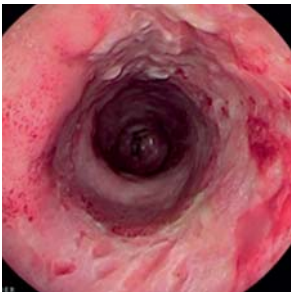
1

2

3

4

5



6

7

8

9

10

Tafel 3. Herpes-Erkrankungen (CMV, HSV)

1 Typischer Funduskopie-Befund bei CMV-Retinitis.
2 Großes CMV-Ulkus an der Zunge, schwerer Immundefekt.
3 CMV-Ulkus im Magen.
4 CMV-Ulzera im Ösophagus.
5 Ausgeprägte CMV-Colitis.
6 CMV-Proktitis.
7/8 Therapierefraktäre Herpes simplex-Infektion bei massivem Immundefekt, Abheilung erst unter Foscarnet-Therapie.
9 Herpes-simplex-Ösophagitis.
10 Großes perianales HSV-Ulcus.

1

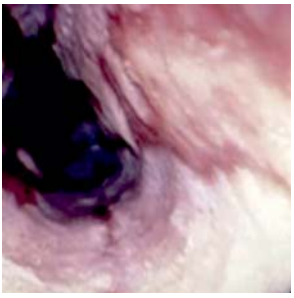
2

3

4

5

6



7

8

Tafel 4. Herpes zoster-Infektionen

1 Herpes Zoster am rechten Arm mit Hämorrhagien.

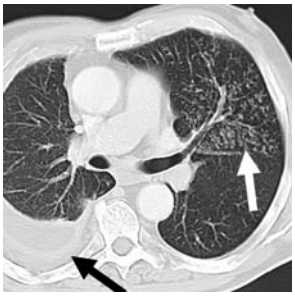
2 Zoster ophtalmicus.

3/4 Herpes Zoster thorakal vor Behandlung und drei Wochen später.

Candidosen

5/6 Orale Candidose (Mundsoor).

7/8 Jeweils Soor-Ösophagitis, endoskopisches Bild mit typischen weißlichen Belegen.



1

2

3

4

5

6

7

8

9

Tafel 5. Tuberkulose, verschiedene Manifestationsformen

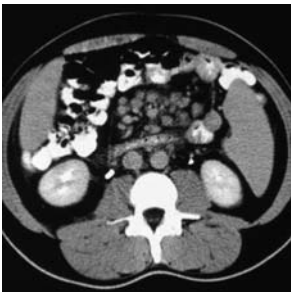
1 Tuberkulöse Pleuritis mit Pleuraerguss rechts. „Tree-in-bud“ Phänomen links als Zeichen bronchogener Streuung und Krankheitsaktivität.

2 Kaverös-exsudative Tuberkulose linker Oberlappen. Noduläre Infiltrationen rechts.

3 Tuberkulose mit Milzbeteiligung.

4/5/6 Lymphknoten-Tuberkulose, abszedierend, im Rahmen eines IRIS.

7/8/9 Miliartuberkulose, Rö-Thorax und CT-Befunde.



1

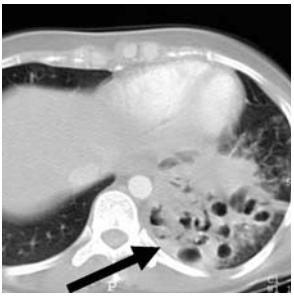
2

3

4

5

6



7

8

9

Tafel 6. Atypische Mykobakteriosen und Mykosen

1 CT Abdomen mit multiplen Lymphknoten bei Infektion mit *M. avium intrazellulare* (MAI).

2/3 Intestinaler Befall mit MAI.

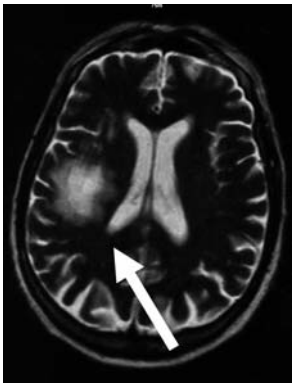
4 Abszess mit Nachweis von *M. xenopi* (Manifestation im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms).

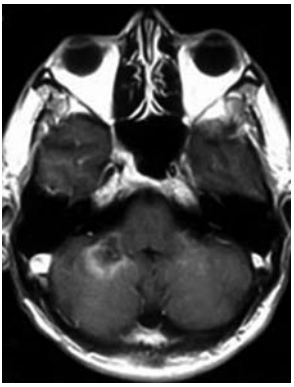
5/6 Kutane Infektion mit *Talaromyces marneffii* (nicht AIDS-definierend, aber in Südostasien häufig!)

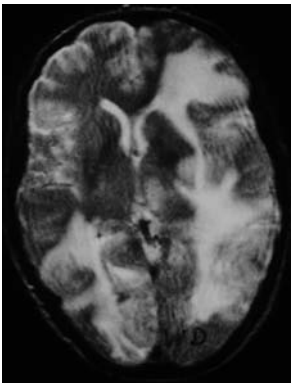
7 Kryptokokkose, CT-Befund.

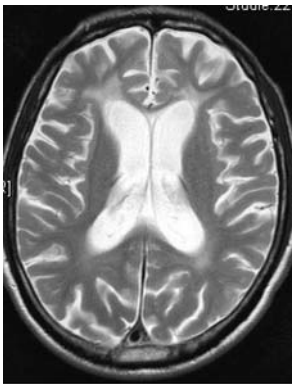
8 Kryptokokkose, pulmonales Kryptokokkom.

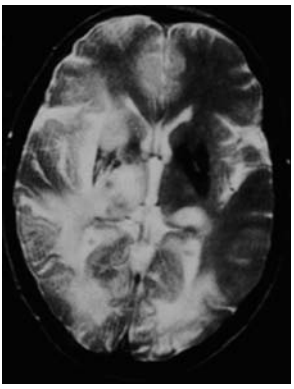
9 Aspergillom (und CMV-Pneumonie, beides mikrobiologisch gesichert).

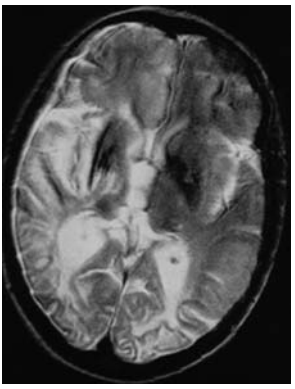

1

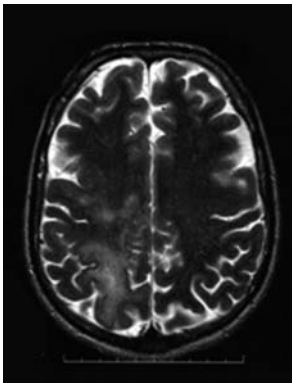

2

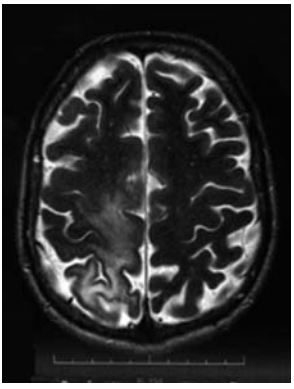

3

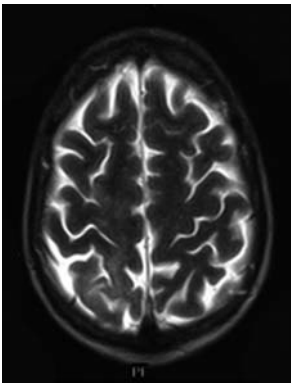

4


5


6


7


8


9

Tafel 7. PML und HAND

1 MRT mit noch relativ kleiner PML-Läsion (Pfeil, im Liquor Nachweis von JCV).

2 Cerebellärer Befall.

3 Ausgeprägter Befund bei PML im MRT.

4 Axiales T2-gewichtetes MRT eines 60-jährigen Pat. mit HIV-E. Geringe Atrophie, Hyperintensitäten am rostralen und kaudalen Ende der Cella media des Seitenventrikels. Recht typisch aber keinesfalls spezifisch oder pathognomonisch für HAND.

5/6 PML, MRT-Befund vor und sechs Monate nach Beginn einer ART. Teilweise Rückbildung (T2 Wichtung).

7–9 PML unter ART. Links Manifestation einer occipitalen Läsion 2 Monate nach Beginn mit ART, daneben der Maximalbefund 2 Monate später. Rechts Befund in Rückbildung weitere 3 Monate später. Eine spezifische PML-Therapie erfolgte nicht.

1

2

3

4

5

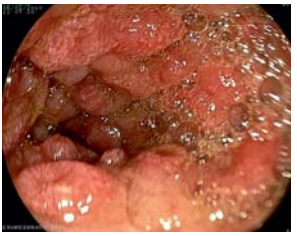
6

7a

7b

8

9



10

11

Tafel 8. Kaposi-Sarkom (KS)

1–4 Verschiedene kutane Befunde.

5 KS am Finger mit Abflussstau.

6 Plattenartiger Befall in der Leiste, hier oft mit begleitendem Lymphödem der betroffenen Extremität.

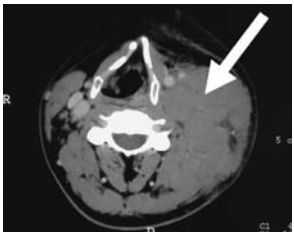
7a/b Mukokutaner Befall am harten Gaumen, vor und nach 4 Zyklen Chemotherapie.

8 Penile KS-Läsion.

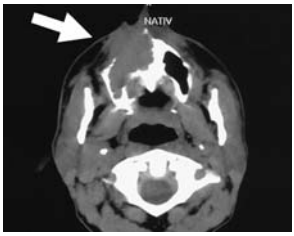
9 Befall der Konjunktiva.

10 Intestinaler Befall.

11 Pulmonales KS.

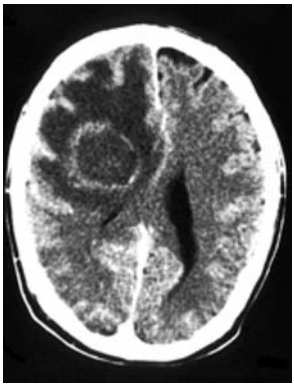


1

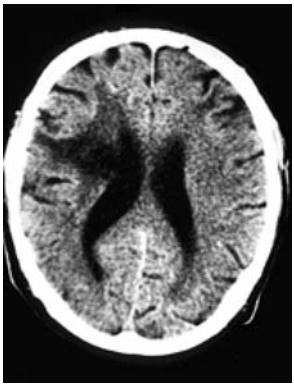


2

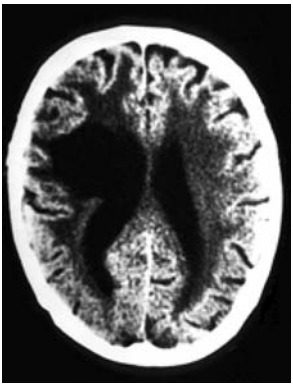
3



4



5



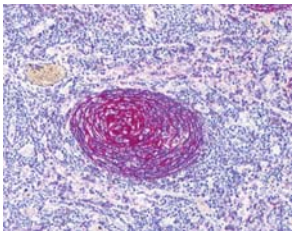
6

7

8

9

10



11

Tafel 9. Maligne Lymphome

1 Burkitt-Lymphom, rasch wachsend, mit Verdrängung der Trachea.

2 Zentroblastisches NHL, destruierend im Bereich der Nase.

3 Plasmablastic lymphoma of the oral cavity (seltener Subtyp, kommt praktisch nur bei HIV-Infektion vor).

4 Primäres ZNS-Lymphom, große solitäre Läsion mit Kontrastmittelenhancement.

5 Der gleiche Patient, nach Schädel-Radiatio, komplette Remission.

6 Der gleiche Patient, knapp drei Jahre später, inzwischen dement, wahrscheinlich auf dem Boden einer Strahlentoxizität, deutliche Atrophie.

7/8 Morbus Hodgkin mit typischer zervikaler Manifestation, vor und nach Chemotherapie (komplette Remission).

9 Multizentrischer Morbus Castleman (MCD) mit Hepatosplenomegalie im CT-Abdomen.

10 MCD, große aufgequollene Milz (Autopsie).

11 MCD, charakteristisches histologisches Bild eines Keimzentrums mit zwiebelschalenartiger Schichtung.

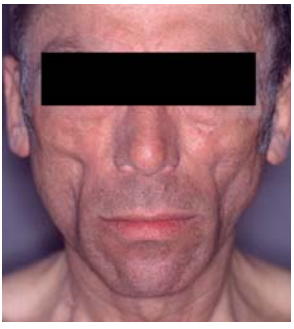
1

2

5

3

4

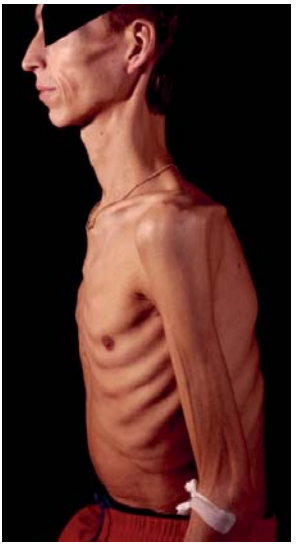


6

7

8

9



10

Tafel 10. Lipodystrophie

1/2 Buffalo Hump.

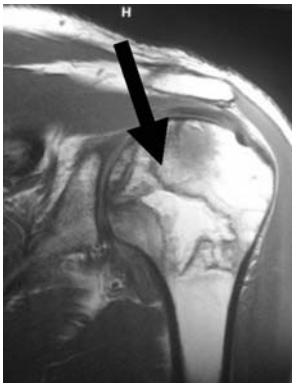
3–5 Ausgeprägte abdominale Fettansammlung.

6 Faziale Lipoatrophie.

7 Verlust des subkutanen Fettgewebes (über der Clavicula ist der Verlauf einer Port-Anlage sichtbar).

8/9 Hervortreten der oberflächlichen Venen an den unteren Extremitäten.

10 Klassisches Wasting-Syndrom.



1

2

3

4

5

6

7

Tafel 11. Weitere Nebenwirkungen antiretroviraler Therapien.

1 Avaskuläre Knochennekrose des Humerus (möglicherweise durch ART bedingt, meist Koinzidenz mehrerer Risikofaktoren).

2 Serumprobe eines Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie > 3,000 mg/dl unter PI-basierter Therapie mit u.a. Saquinavir/r (Rückbildung nach Wechsel auf PI-freie Regime).

3 Ergotismus gangränosum: Fingernekrosen unter der Kombination aus Lopinavir/r und Ergotamin.

4–7 Klassischer „Arzneimittel-Rash" unter Nevirapin (1–3 Wochen nach Beginn).

6 Exanthem unter Darunavir (klinisch nicht unterscheidbar vom NNRTI-Rash).

1

2

3

4

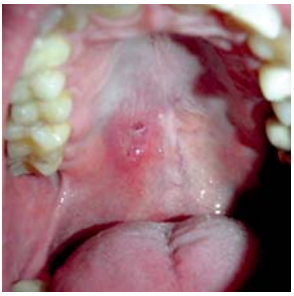
5

Tafel 12. Verschiedene kutane Manifestationen bei HIV-Patienten

1 Makuläres Exanthem bei akuter HIV-Infektion.
2 Seborrhoisches Exanthem (Indikator-Erkrankung!).
3 Kutane Porphyrie (extrahepatische Manifestation einer Hepatitis C).
4 Scabies-Infektion.
5 Abszesse nach intravenösem Chemsex (Mephedron) bei einem HIV-infizierten MSM.

1

2



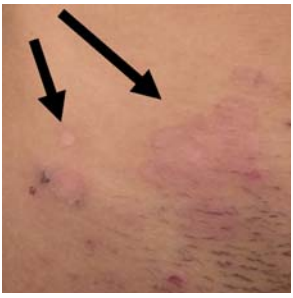
3

4

5

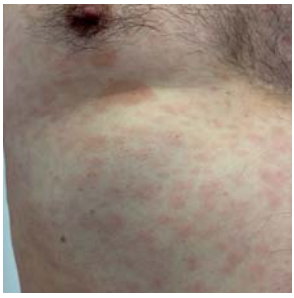
6

7



8

9



10

11

12

Tafel 13. Sexuell übertragbare Erkrankungen (Lues und LGV)

1–4 Primäraffekte bei Lues.

5 Schmerzhaftes Ulkus durch Chlamydien L3, Lymphogranuloma venerum (LGV), geschwollene Lymphknoten (Pfeil).

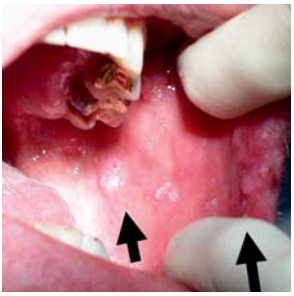
6 LGV-Ulkus.

7–12 Vielgestaltige Haut-Effloreszenzen (nicht juckend) bei Lues II.

1

2

3



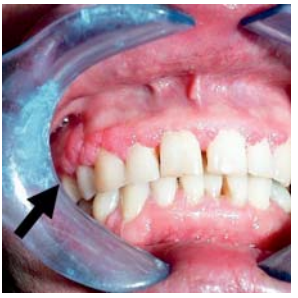
4

5

6

7 9

8



9

10 10

Tafel 14. Orale Manifestationen bei HIV-Patienten (Soor siehe bei Candidosen)

1/2 OHL, typische, nicht abstreifbare Beläge an den Zungenrändern.

3 Solitäre orale Warzen auf dem Zungenrücken.

4 Solitäre orale Warzen in der Wangenschleimhaut und im Mundwinkel.

5 Plaque muqueuses im Sinne einer Lues II, weißlich-plaqueförmige Effloreszenzen mit erythematösem Randsaum.

6 Nekrotisierende ulzerierende Parodontitis an den Zähnen 33 und 35.

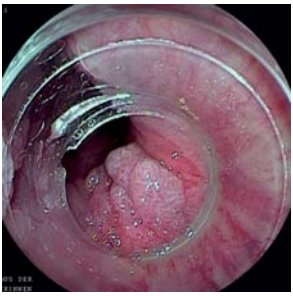
7 Lineares Gingivaerythem an der vestibulären Gingiva.

8 Generalisierte chronische Parodontitis.

9 Disseminierte orale Warzen an der vestibulären Gingiva.

10 Orale Ulzera vestibulär an Zahn 37.

1


2

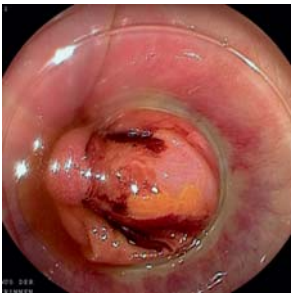
3

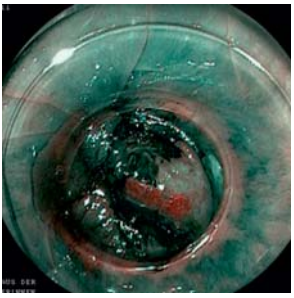
4

5

6

7


8


9

Tafel 15. HPV-assoziierte Erkrankungen

1/2 Condylomata acuminata anal.
3 Penile Condylome.
4 Bowenoide Papulose (Condylomata „plana“).
5 Perianale Dellwarzen (Mollusca contagiosa, nicht HPV-bedingt!).
6 Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) III.
7 AIN III mit Übergang zum Analkarzinom (Fadendrainage wegen Fistel/Abszess).
8 Analdysplasie, nativ (gelb).
9 Analdysplasie, FICE-Technik (rot).

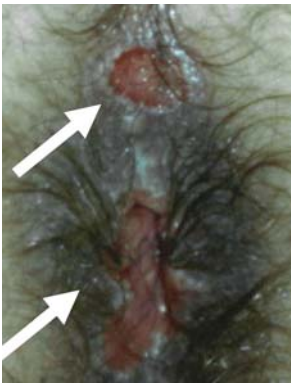
1

2

3

4

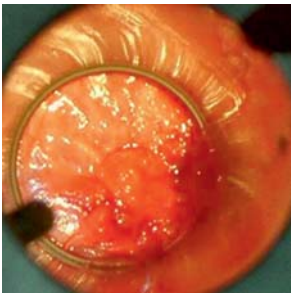
5



6

7

8



9

Tafel 16. Analkarzinome, Differentialdiagnosen

1 HIV-infizierte Frau, die sich mit „Hämorrhoiden“ vorstellt. Diagnose: Analkarzinom pT2.

2 Verruköses Analkarzinom, aus dem Analkanal prolabierend.

3 HIV-Patient mit Tumor seit drei Wochen(!), zunächst klinischer V.a. Analkarzinom. KEIN Analkarzinom, sondern entzündlich bedingt (Chlamydien!).

4/5 Schmerzhaftes Ulcus bei Lymphogranuloma venerum, initial als Analkarzinom fehlgedeutet, komplette Abheilung unter Doxycyclin.

Entzündliche proktologische Befunde

6 Anale CMV-Infektion mit extrem schmerzhaften Ulzera.

7 Anale HSV-Infektion, ebenfalls sehr schmerzhafte Ulzera.

8 Purulente (eitrige!) Gonokokken-Proktitis.

9 Sehr schmerzhafte purulente Proktitis mit Induration (Nachweis von Gonokokken und Chlamydien).

1

2

3

4

5

6

7

8

9

Tafel 17. Affenpocken (Mpox)

1/2 Isolierte nekrotische Läsion am Penis, Verlauf nach 5 Wochen. Anmerkung: Auch hier weiterhin positive MPXV-PCR

3 Penile Läsion mit deutlichem Ödem

4 Sehr schmerzhafte Läsionen perianal, stationäre Aufnahme erforderlich (Analgesie)

5/6 Isolierte Läsionen an Finger, genital, jeweils mit zentraler Nekrose

7 Isolierte Pocke am Oberarm

8 Ungewöhnliche schmerzlose flächenhafte Läsion temporal

9 Extrem schmerzhaftes Rachenulkus

1

2

3

4

5

6

7

8

Tafel 18. Affenpocken (Mpox), Verlauf

1–4 Pubische Läsionen, unterschiedliche Stadien, über einen Zeitraum von 21 Tagen ohne Therapie abheilend. Anmerkung: Auch noch nach 3 Wochen (rechts unten) bleibt die MPXV-PCR positiv

5–8 Pubische Läsionen, rasche Progression über 7 Tage mit Einblutungen

Stichwortverzeichnis

1

10-1074 *siehe Zinlirvimab*
10E8 118
3BNC117 117
3TC 54, 664

A

Abacavir 53, 664
Abacavir-HSR 203
ABX-464 123
Aciclovir 331, 665
Adaptive Immunantwort 29
Adefovir 105
Adhärenz 170
Affenpocken 451
Agenerase *siehe Amprenavir*
AIC 292 107
AIDP 595
Aikening *siehe Albuvirtide*
AIN 398, 441
Aktinomyzeten 363
Akute Hepatitis C 408
Akute HIV-Infektion 34
Albuvirtide 101, 111
Alkohol 176
Allergien 203
ALLINIs 109
Alovudin 105
AMD11070 112
Amikacin 321
Amphotericin B 666
Amprenavir 76
Amyotrophe Lateralsklerose 598
Anale intraepitheliale Neoplasie *siehe AIN*
Analkarzinom 397, 441
Anchor-Inhibitor 113
Ancriviroc 113
Angeborenes Immunsystem 27
Angriffspunkte der ART 47
Antidepressiva 607
Antidepressiva, Interaktionen 709
Antipsychotika 608
Aplaviroc 113
APOBEC3G 28
Apricitabine 103
Aptivus *siehe Tipranavir*
Arzneimittelreaktionen 568
Aspergillose 357
Assembly 26
Asthma bronchiale 536
Atazanavir 73, 185, 666
Atazanavir, Resistenzen 275
ATC *siehe Apricitabine*
Atevirdine 108
Atovaquon 667
Atripla 66, 183, 667
Attachment-Inhibitoren 89
Atypische Mykobakteriose 328
Avanafil 621
AVX-754 *siehe Apricitabine*
Azithromycin 668
AZT 53, 668

B

Babesia 471
Bakterielle Pneumonien 340, 535
Bartonella quintana 358
Bazilläre Angiomatose 358
Bedaquilin 322
Begleiterkrankungen 174
Berufliche Exposition 6
Bevirimat 123
Bictegravir 80, 186, 669
Bictegravir, Resistenzen 279
Bifunktionale Antikörper 150
Biktarvy *siehe Bictegravir*
Bilharziose 471
BIRL355 BS 108
BITEs und DARTs 150
Blips 132
Blutungsneigung 207
BMS-806 113
BMS-955176 123
bNAbs 116
Boosterung 72
Brecanavir 108
Breit neutralisierende AK 115
Bronchialkarzinome 401
BST-2 28
Budding 26
Burkitt-Lymphome 380

C

Cabotegravir 81, 216, 669
Cabotegravir, Resistenzen 280
Calanolide A 108
Candidosen 313

Cannabis....126
Capravirin (AG1549) 108
CARD8....28
CARLA....81, 216
Castleman's Disease....389
CCR5....24
CCR5-Antagonisten....91
CCR5-Antagonisten, Resistenzen....267
CD4-Rezeptor....24
CD4-Schwellenwerte....296
CD4-Verläufe unter ART....136
CD4-Zellen bei Kindern....517
CD4-Zellen....9, 30, 251
CD4-Zellen, bei Pausen....239
CD4-Zellen, Therapiebeginn....155
CD8-Zellen....29
CDC-Klassifikation....8, 10
CDC-Klassifikation, Kinder....518
Celsentri *siehe Maraviroc*
Cenicriviroc....111
Censavudin....103
Checkliste....530
Checkpoint-Inhibitoren....125, 150
Cheilitis angularis....577
Chemokinrezeptoren....24
Chemsex....176, 622
Chlamydien....435
Cholera-Impfung....466
Cidofovir....670
CIDP....595
CIN....492
Clarithromycin....671
Clindamycin....671
Clofazimine....322
CMV, Niereninsuffizienz....553
CMV-Enzephalitis....588
CMV-Infektionen....309
CMV-IRIS....350
CMV-Retinitis....309
CMX 157....105
CNS penetration score....590
Cobicistat....72, 671
Combinectin....111
Combivir....61, 672
Condylomata acuminata....441
COPD....536
Cotrimoxazol....299, 672
Cotton-Wool-Herde....309
COVID-19....419
COVID-19-Impfung....459
CPE score....590
CRISP/Cas9....150
Crixibelly....206
Crixivan *siehe Indinavir*
Cryptococcus neoformans....345
Crystal Meth....176, 625
CS-CA1....101
Cut-off....262
CXCR4....24
CXCR4-Antagonisten....112
Cycloserin....322
Cyclosporin A....125, 559
Cystoisosporiasis....360

D

D4T....54
DAA....409
DAART....171
Dapivirin....108
Dapson....673
Darunavir....74, 184, 673
Darunavir, Resistenzen....275
Dauertherapie....129
Daunorubicin, liposomal....674
DDC....54
DDI....54, 674
D-Drugs....54
Deeskalation....212
Delamanid....322
Delavirdin....65
Dellwarzen....570
Delstrigo....66, 183, 675
Delta 32 Deletion....24
Delta-Studie....44
Demenz....585
Dendritische Zellen....27
Depression....605
Dermatologische Untersuchung....568
Descovy....57, 675
Dexelvucitabine (Reverset)....105
Diagnostisches Fenster....18
Dialyse....551
Diarrhoen unter ART....202
Didanosine *siehe DDI*
Diffuses infiltratives Lymphozyten Syndrom *siehe DILS*
DILS....597
Dioxolanthymin (DOT)....105
Directly observed therapy....171
Diskordantes Ansprechen....135
Dolutegravir....82, 186, 676
Dolutegravir, Resistenzen....277
Dolutegravir-LA....100
Donovanosis....440

Doravirin 66, 676
Doravirin, Resistenzen 274
DOT 171
Dovato 189, 214, 677
Doxorubicin, liposomal 677
Dreiklassen-Resistenz.....228
Drogen 175
Dronabinol 355
DSSP.....597
Duale Therapien 189, 213
Duesberg-Sekte 173
Dysgeusie 580
Dyslipidämie.....200

E

Ebselen.....101
Edurant *siehe Rilpivirin*
Efavirenz.....66, 183, 678
Efavirenz, Nebenwirkungen 206
Efavirenz, Resistenzen 273
Einnahmemodalitäten 170
EKAF-Papier 5
Elbasvir 410
Elektive Sectio.....507
Elipovimab 118
Elite Controller.....27, 145
Elsulfavirin.....107
Elvitegravir 83, 187, 678
Elvitegravir, Resistenzen.....277
Elvucitabine.....103
Emivirin 108
Emphysem 536
Emtricitabin *siehe FTC*
Endokarditis 539
Enfuvirtide 95, 700
Entdeckung von HIV.....3
Entecavir.....414
Enterocytozoon bieneusi.....363
Entry-Inhibitoren 89
Entry-Inhibitoren, Resistenzen 267
ENV-Glykoprotein 116
Epclusa.....680
Epidemiologie.....2, 10
Epivir *siehe 3TC*
Eradikationskonzepte 146
Erektile Dysfunktion 620
Erstdiagnostik 530
Ethambutol.....321, 680
Etravirin.....67, 681
Etravirin, Resistenzen 273
Eviplera.....183, 681

F

Fanconi-Syndrom 547
Feigwarzen 441
Festinavir 103
Fettabsaugung.....206
Fettstoffwechselstörungen.....200
Fiebig-Stadien 34
Fipravirimat 123
Fluconazol 682
Fluconazol, Resistenzen 314
Follikulitiden 570
Fosalvudine.....105
Fosamprenavir.....76, 682
Foscarnet 310, 683
Fosdevin.....108
Fostemsavir.....90, 232, 683
Fostemsavir, Resistenzen 281
Fozivudin.....103
Frauen 486
Früherkennung, Vorsorge.....396
FSME-Impfung.....466
FTC 55, 679
Functional Cure.....146
Fusion 25
Fusions-Inhibitoren 94
Fuzeon *siehe Enfuvirtide*

G

gag (Gen) 22
Ganciclovir 684
Gastrointestinale Beschwerden 201
G-CSF, GM-CSF.....125
Gelbfieberimpfung 465
Gender-Aspekte 486
Generika 50
Genom 23
Genotypischer Resistenztest.....261
Genschere 150
Genvoya 83, 187, 684
Geschichte der HIV-Therapie 44
Gewichtszunahme.....202
GHB/GBL 625
Gingivitis 579
Glecaprevir 410
Glomerulonephritis.....544
Gonorrhoe 433
gp120 22
gp41 22
Granuloma inguinale 440
Grazoprevir 410
GS-2872 (10-1074).....117
GSK-353295 123

GSK-3640254 *siehe Fipravirimat*
GS-PI1 107
Guillan-Barré-Syndrom 595
Gynäkologie 490

H

HAND 585
Handelsnamen 49
Harvoni *siehe Sofosbuvir*
Harvoni....685
Hauterkrankungen 567
HBV-Infektion 413
HBY-097 108
HCV-Behandlung 409
HDAC-Inhibitoren....149
Heilung 145
Helicase-Inhibitoren....332
Hepatitis A-Impfung....458, 465
Hepatitis B, Koinfektion....413
Hepatitis B-Impfung....413, 457
Hepatitis C und Niere 550
Hepatitis C, Koinfektion 406
Hepatotoxizität unter ART 204
Herpes genitalis 495
Herpes labialis 578
Herpes simplex 331
Herpes zoster 334
Herpes-Infektionen....644
Herzinsuffizienz....538
Herzrhythmusstörungen 538
Herztransplantation 559
HHV-8 367
Histon-Deacetylase-Hemmer....149
Histoplasmose 359
Historie 44
HIV-2-Infektion 474
HIVAN....543
HIV-assoziierte Nephropathie *siehe HIVAN*
HIV-assoziierte neurokognitive Störung *siehe HAND*
HIV-Enzephalopathie *siehe HAND*
HIVID *siehe DDC*
HIV-Infektion, natürlicher Verlauf 6
HIV-Myelopathie 591
HIV-Test 14
HIV-Test, Rechtliches....20
HLA-B5701-Screening....203
HLA-System 29
HMG CoA Reduktasehemmer *siehe Statine*
Hodentumore 400
Hodgkin-Lymphom....387
Hormonsubstitution....631
HPV....397, 491
HPV-Impfung....458
HSR auf Abacavir 53
HTLV-1 3
HTPN-052 ....158, 636
Humane Papillomviren *siehe HPV*
Humorale Immunantwort....31
Hydroxychloroquin....615
Hydroxyurea....125
Hypersuszeptibilität....236
Hypophosphatämie....548
Hyposalivation 579

I

Ibalizumab....90, 232, 685
IDX-899 108
IGRA 318
Immunmodulatoren....125
Immunrekonstitutionssyndrom....350
Impfungen....455
Indikationsbeschränkungen....49
Indinavir....76
Induktionstherapien....191
Infektionswahrscheinlichkeit....657
Influenza....457
Insulinresistenz....200
Integrasehemmer....80, 185
Integrasehemmer, Resistenzen 266
Intelence *siehe Etravirin*
Intensivierungsstudien....149
Interaktionen....175
Interaktionstabellen 707
Interferon als HIV-Therapie 126
Interferon bei KS 370
Interferon 686
Interleukin-2....126
Interleukin-7, -12 126
Invirase *siehe Saquinavir*
IPERGAY 641
IRIS....350
IRIS, Tuberkulose 325
Isentress *siehe Raltegravir*
Islatravir....100, 103, 266
Islatravir, Resistenzen 282
Isoniazid 686
Isosporiasis....360
Isozid 321
Itraconazol....687

J

Januskinasehemmer 616
Japanische Enzephalitis....466
Juluca....213, 687

K

Kaletra *siehe Lopinavir*
Kaposi-Sarkom 367
Kapsid-Inhibitoren 98, 101
Kardiovaskuläres Risiko 203
Ketamine 625
Kinder, ART 515
Kivexa 59, 688
Knochenstoffwechselstörungen 204
Kokain 625
Kokzidioidomykose 360
Komorbidität 174
Kontrazeption 494
Korezeptorantagonisten 91
Korezeptoren 24
Koronare Herzerkrankung 538
Kortikosteroide 126
Kosten der Therapie 50
Krebsvorsorge 396
Kryptokokken 345
Kryptokokken-IRIS 351
Kryptosporidien 343

L

Laktatazidose 207
Lamivudine *siehe 3TC am Anfang*
Langzeittoxizität 196
Langzeittoxizität, Pausen 242
Late Presenter 161
Latente Reservoire 148
Latente Tuberkulose 320
Latenz 26
Lebertransplantation 558
LEDGINs 109
Ledipasvir 410
Leishmaniose 361, 470
Lenacapavir 98, 232, 688
Lenacapavir, Resistenzen 282
Leronlimab 112
Lersivirin (UK 453,061) 108
Letermovir 310
Linezolid 322
LIP 536
Lipoatrophie 198
Lipodystrophie 205
Liposomales Daunorubicin 369
Liposomales Doxorubicin 369
Lipovurtide 112
Litalir *siehe Hydroxyurea*
Lobucavir 105
Lokaltherapie bei CMV 310
Long Acting 100, 215
Long-Term-Non-Progressors 27
Lopinavir 75, 185, 689
Lopinavir, Resistenzen 275
Loviride 108
Low Level Viremia 131
Lues 428
Lungenerkrankungen 533
Lungenfibrose 536
Lymphogranuloma venerum 435
Lymphoide interstitielle Pneumonie 536

M

MAC 328
Malaria 469
Malariaprophylaxe 469
Maligne Lymphome 375
Maraviroc 93, 689
Maraviroc, Resistenzen 280
Masern 470
Masern-Impfung 458
Maturations-Inhibitoren 123
Maviret 410, 690
Mavorixafor (AMD 11070) 112
MDR-Tuberkulose 323
MDR-Viren 228
Medikamentenübersicht 47
Mega-HAART 149
Meldepflicht 19
Meningokokken-Impfung 459, 466
Menopause 493
Mephedron 176, 625
Metabolisches Syndrom 200
Metformin 200
Methotrexat 615
Mikrobizide 645
Mikrosporidien 363
Minore Varianten 270
Mississippi-Baby 146
Mitochondriale Toxizität 205
MIV-150 108
MK-0518 *siehe Raltegravir*
MK-2048 109
MK-8507 107
MK-8591 *siehe Islatravir*
Mollusca contagiosa 570
Monitoring der ART 248
Monotherapien 190, 218
Morbus Basedow 351
Morbus Castleman 389
Morbus Hodgkin 387
Morphologie von HIV 22
Moxifloxacin 322

Mozenavir 108
MPXV 451
MTB *siehe Tuberkulose*
Multiresistente Viren 228
Multizentrischer M. Castleman *siehe MCD*
Mundsoor 313
Murabutide 126
Mutter-Kind-Prophylaxe 509
Mutter-Kind-Übertragung 5
Mycobacterium avium complex *siehe MAC*
Mycobacterium kansasii 328
Mycobakterielles IRIS 350
Mycophenolat 126
Mycoplasmen 438
Myelopathien 591
Myokardinfarkt, Abacavir 53
Myopathien 602

N

Nadelstichverletzung 18
Nebenwirkungen 195
nef (Gen) 23
Nelfinavir 76, 690
Nephrolithiasis 546
Nephropathie 541
Nephrotoxizität 207
Neugeborene, Diagnostik 18
Neuropsychiatr. Nebenwirkungen 206
Nevirapin 68, 183, 691
Nevirapin, Resistenzen 273
NHL 375
Nicht-AIDS-definierende Malignome *siehe NADM*
Niereninsuffizienz 550
Nierentransplantation 558
Nikavir 104
NK-Zellen 29
NNRTI-Allergie 203
NNRTIs 65, 183
NNRTIs, neue 107
NNRTIs, Resistenzen 265, 273
NNRTI-Überempfindlichkeit 236
Nokardien 363
Non-ADMs 395
Non-Hodgkin-Lymphome 375
Norvir *siehe Ritonavir*
NRTI-Backbone 57
NRTIs 52
NRTIs, Resistenzen 265, 271
Nuke-Backbone 57
Nuke-Sparing 189
Nukleosidanaloga 52
Nukleosidanaloga, neue 103

O

Obefazimod 123
Odefsey 68, 183, 691
OHARA-Klassifikation 584
OHL *siehe Orale Hairy-Leukoplakie*
Omicron 421
Opportunistische Infektionen 296
Orale Candidose 313, 577
Orale Erkrankungen 577
Orale Hairy-Leukoplakie 313, 577
Organtransplantion 558
Osteomalazie 204
Östrogen 631

P

p24 22
PA-457 *siehe Bevirimat*
Paclitaxel bei KS 369
Pädiatrie 515
Padviram 183, 667
Panobinostat 149
Papulöse Dermatosen 570
Parenterale Gabe 719
PARTNER-Studie 638
Partydrogen 176
PCP 278
PCP, Niereninsuffizienz 553
PCR *siehe Viruslast*
PDE-5-Inhibitoren 620
Penicillium marneffei *siehe Talaromyces*
Pentamidin 692
PEP 657
Perikarderguss 538
Persönlichkeitsstörungen 611
PF-74 101
PGDM1400 119
PGT121 ....117, 119
Phänotypischer Resistenztest 261
Phosphazid 104
Pibrentasvir 410
PI-Ersatz 196
Pifeltro *siehe Doravirin*
PIs, neue 107
PIs, Resistenzen 266, 274
Pitrelivir 332
Pityriasis versicolor 571
Plasmablastische NHL 381
Plasmaspiegel *siehe TDM*
Plerixafor 112

PML....336
PML-IRIS....351
Pneumocystis-Pneumonie....298
Pneumokokken-Impfung....342, 456
PNU 142721....108
Polio-Impfung....467
Poly-L-lactic acid (New Fill)....206
Polyneuropathie....597
Polyradikulitis....595
Post Treatment Controller....39, 146
Postexpositionsprophylaxe....657
Postnatale Prophylaxe....508
Präexpositionsprophylaxe....639
Prävention....636
Präventive Impfung....649
Predict-Studie....53
PrEP....639
PrEP, Resistenzen....271
Pretomanid....322
Prevymis *siehe Letermovir*
Prezista *siehe Darunavir*
Primäre ZNS-Lymphome....385
Primärresistenzen....267
Primärtherapie....168
Primary-Effusion-Lymphom....381
Pro-140....112
Pro-542....113
Progressionsrisiko....155
Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie *siehe PML*
Proteasehemmer....72, 184
Proteasehemmer, Allergie....203
Proteinurie....542
Prothionamid....322
Provirale DNA, Resistenztest....263
Provirus....26
Prurigo nodularis....571
Pruritus....571
Psoriasis vulgaris....572
Psychiatrische Erkrankungen....605
Psychosen....608
Pulmonal-arterielle Hypertonie....539
Pulmonale Komplikationen....533
Pyrazinamid....322
Pyrimethamin....692

Q

QUAD-Pille *siehe Stribild*
Quadruple-Nuke....191
Quasispezies....25
QUATUOR-Studie....242

R

R5-Viren....91
Racivir....104
Raltegravir....84, 187, 693
Raltegravir, Resistenzen....276
Raltegravir-LA....100
RDEA-806....107
Reisediarrhoe....468
Reiseimpfungen....464
Reisen....464
Rekambys....693
Remune....126
Replikationszyklus....25
Rescriptor *siehe Delavirdin*
Resistenz vor Therapie....173
Resistenzen....260
Resistenzmechanismen....265
Resistenztabellen....284
Restriktionsfaktoren....28
Retrovir *siehe AZT*
rev (Gen)....23
Reverse Transkriptase....25
Reyataz *siehe Atazanavir*
Rheumatologie....613
Rhodokokken....364
Ribavirin....410, 694
Rifabutin....322, 695
Rifampicin....321, 695
RIG-I....28
Rilpivirin....68, 183, 696
Rilpivirin, Resistenzen....273
Rilpivirin-LA....100, 216
Risikoschwangerschaft....509
Ritonavir....72, 75, 697
Rituximab....379, 391
RKI Angaben....11
Romidepsin....149
Routine-Labor....255
Rovafovir (GS-9131)....104
Ruhr *siehe Shigellen*
Rukobia *siehe Fostemsavir*

S

Salmonellen-Septikämie....349
Salvage-Therapie....228
SAMHD1....28
Saquinavir....76, 697
Sarkoidose....351
SARS-CoV-2....419
Schaukeltherapien....191
SCH-C....113
SCH-D *siehe Vicriviroc*

Schnelltests 17
Schwangerschaft 498
Sculptra 206
Seborrhoische Dermatitis 573
Selbsttests 17
SERINC3 28
Serokonversion 34
Sexuell übertragbare Erkrankungen ...425
Sexuelle Dysfunktion 618
Shigellen 447
Shingrix 335
Shock and Kill-Strategie 149
Sifuvirtide 113
Sildenafil 620
Siltuximab 392
Single-Tablet-Regime 212
SIV 10
Skabies 573
SMART-Studie 243
Sofosbuvir 410, 698
Sonden 717
Soor-Ösophagitiis 313
Sovaldi *siehe Sofosbuvir*
SPD-754 *siehe Apricitabine*
Speicheldrüsenerkrankungen 579
Stadien der HIV-Infektion 9
Stammzelltransplantation 381
Stampidin 105
START-Studie 159
Statine 200
Stavudine *siehe D4T*
STDs 425
Sterilizing Cure 146
Stilbenavir 110
Stillen 509
Stomatitis 578
STP0404 109
Stribild 83, 187, 699
Strongyloides stercoralis 471
Suchterkrankungen 609
Sulfadiazin 699
Sunlenca *siehe Lenacapavir*
Sustiva *siehe Efavirenz*
Symtuza 74, 184, 700
Syphilis 428

T

T-1249, T-649 113
T-20 *siehe Enfuvirtide*
Tacrolimus 559
Tadalafil 521
TAF 55
TAK-799, TAK-220 113
Talaromyces marneffei 364
TAMs 272
TasP 636
tat (Gen) 23
TBC *siehe Tuberkulose*
TDF 55
TDM 256
Telzir *siehe Fosamprenavir*
Tenofovir exalidex 105
Tenofovir 55, 701
Tenofovir, Nephrotoxizität 207, 548
Teratogenität 504
Teropavimab 117
Testosteron 356, 621, 632
Testverfahren 14
Tetanus-Impfung 456
Thalidomid 392
THC 126, 355
Therap. Drug Monitoring 256
Therapiebeginn 155
Therapieerfolg 129
Therapiepausen 236
Therapieversagen 129
Therapieziel Heilung 145
Therapieziele 129
Thrombozytopenie 562
Tipranavir 76, 702
Tipranavir, Resistenzen 276
Tivicay *siehe Dolutegravir*
TMC-278 *siehe Rilpivirin*
TMC-310911 107
TNF-alpha-Inhibitoren 615
TNX-355 *siehe Ibalizumab*
Tollwutimpfung 465
Toxoplasmose, Niereninsuffizienz ...553
Toxoplasmose, zerebrale 285
Trans*Medizin 628
Translokationshemmer 103
Transmission von Resistenzen 267
Transmission 657
Transmissionsprophylaxe 498
Transmissionsrisiko 5
TRI-999, -1144 113
TRIM5α 29
Triple-Class-Failure 228
Triple-Nuke 191
Triumeq 82, 186, 702
Trizivir 703
Trizyklische Antidepressiva 607
Trogarzo *siehe Ibalizumab*
Tropismus-Shift 92

Tropismus-Test....92, 264
Truvada....57, 703
Trypanosoma cruzi....365
Tuberkulose....316
Tuberkulostatika....320
Two-DR (2-DR)....213
Typhus-Impfung....466

U

UB-421....112
Übelkeit unter ART....202
Übertragung....615
Übertragungsrisiko....5
UK 453,061 *siehe Lersivirin*
Ulcus molle....438
UNAIDS Angaben....10
Uncoating....26

V

Vaginose....495
Vakzine....649
Vakzinierung....455
Valganciclovir....310, 392, 703
Valproinsäure....149
Vardenafil....621
Varizella-Impfung....459
Velpatasvir....410
Vemlidy *siehe Tenofovir*
Vereinfachung....212
Vicriviroc....113
Videx *siehe DDI*
vif (Gen)....24
Viracept *siehe Nelfinavir*
Viral Outgrowth Assays....147
Viraler Setpoint....9
Viramune *siehe Nevirapin*
Viread *siehe Tenofovir*
Virip....113
Virologischer Setpoint....239
Virologisches Therapieversagen....224
Virtueller Phänotyp....263
Viruslast....9, 137
Viruslast, bei Pausen....239
Viruslast, HIV-PCR....16
Viruslast, Methoden....248
VISCONTI-Kohorte....146
Vitamine....126
Vitekta *siehe Elvitegravir*
Vocabria *siehe Cabotegravir*
Vorinostat....149
Vorsorge, gynäkologisch....490
Vosevi....704
Voxilaprevir....410, 704
vpr (Gen)....24
vpu (Gen)....24
VRC01....116
VRC07-523LS....116
Vulvovaginale Candidose....495
Wachstumshormon, HGH....206

W

Warzen....574
Wasting-Syndrom....355
WOWO-Strategie....243

X

X4-Viren....91
XDR-Tuberkulose....323
Xerodermie....574

Z

Zahnärzte, Infektionsrisiko....581
Zahnärztliche Behandlung....581
Zalcitabine *siehe DDC*
Zepatier....410, 705
Zerebrale Toxoplasmose....305
Zerit *siehe D4T*
Zervixkarzinom....492
Ziagen *siehe Abacavir*
Zidovudine *siehe AZT*
Zinlirvimab (10-1074, GS-2872)....117
Zirkumzision....644
Zytomegalie *siehe CMV*